

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Abteilung für Pädiatrische Hämostaseologie

Leiterin: PD Dr. med. Karin Kurnik

**(Präoperative) Gerinnungsdiagnostik bei Kindern**  
**– eine prospektive Studie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johanna Maria Harris, geb. Treutwein

aus Augsburg

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der LMU München

Berichterstattein: PD Dr. med. Karin Kurnik

Mitberichterstattein: Prof. Dr. Reinhard Henschler

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christoph Bidlingmaier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Fragestellung.....	1
1.2 Aktuelle Leitlinien und aktuelles Vorgehen.....	3
1.3 Hämostase.....	8
1.3.1 Allgemeines zur Hämostase.....	8
1.3.2 Primäre Hämostase.....	8
1.3.3 Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren.....	10
1.3.4 Gerinnungskaskade.....	11
1.3.5 Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung und Fibrinolyse..	12
1.3.6 Besonderheiten der Hämostase beim Kind.....	13
1.4 Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung.....	16
1.4.1 Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen.....	16
1.4.2 Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen.....	22
1.4.3 Thrombozytäre und vaskuläre Gerinnungsstörungen.....	24
1.4.4 Zusammenfassung.....	25
1.5 Hämostaseologische Labordiagnostik.....	27
1.5.1 Allgemeines zur hämostaseologischen Labordiagnostik.....	27
1.5.2 Quick, PTT und Thrombozytenuntersuchungen.....	27
1.5.3 Spezielle Gerinnungstests.....	30
<b>2. Studiendesign.....</b>	<b>34</b>
<b>3. Methoden.....</b>	<b>40</b>
3.1 Allgemeine Informationen.....	40
3.2 Anamneseerhebung.....	40

3.3 Körperliche Untersuchung.....	40
3.4 Präanalytische Methoden.....	41
3.5 Labormethoden.....	41
3.6 Auswertung.....	45
3.6.1 Studienteilnehmer.....	45
3.6.2 Anruf bzw. Anschreiben.....	45
3.6.3 Definitionen „Anamnese“, „Klinik“ und „pathologische Diagnose“.....	45
3.6.4 Verwendete Programme und statistische Methoden.....	46
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>48</b>
4.1 Allgemeine Daten.....	48
4.2 Vorstellungsgründe.....	48
4.3 Pathologische Laborergebnisse.....	50
4.3.1 Externe Laboruntersuchungen vor Erstvorstellung.....	50
4.3.2 Laboruntersuchungen bei Erstvorstellung.....	51
4.3.3 Reproduzierbarkeit der Voruntersuchungsergebnisse.....	53
4.3.4 Einzelfaktoren bei auffälligen Globalwerten.....	54
4.3.5 Einzelfaktoren bei normalen Globalwerten.....	56
4.3.6 Einfach und mehrfach verlängerte PTT.....	58
4.3.7 Ausmaß der PTT-Verlängerung.....	60
4.3.8 Laborauffälligkeiten nach Infekten.....	60
4.3.9 Laborauffälligkeiten nach Impfungen.....	61
4.3.10 Laborauffälligkeiten nach Medikamenteneinnahme.....	61
4.3.11 Diagnose Lupusinhibitor.....	63
4.4 Gerinnungsdiagnostik bei geplanten Operationen.....	64
4.4.1 Geplante Operationen.....	64
4.4.2 Verlauf bei geplanten Operationen.....	65

4.4.3 Perioperative Blutungen nach Erstvorstellung.....	67
4.5 Eigenanamnese.....	69
4.5.1 Perioperative Blutung bei vorausgegangener Operation.....	69
4.5.2 Weitere Punkte der Eigenanamnese.....	70
4.5.3 Zusammenhang Eigenanamnese und Diagnose.....	72
4.6 Familienanamnese.....	73
4.6.1 Verwandte mit Gerinnungsstörungen.....	73
4.6.2 Verwandte mit klinischer Blutungsneigung.....	74
4.6.3 Familienanamnese allgemein.....	76
4.7 Anamnese allgemein.....	76
4.8 Altersabhängigkeit der Ergebnisse.....	77
4.9 Körperliche Untersuchung.....	79
4.10 Diagnose von Willebrand-Syndrom.....	80
4.10.1 Vorstellungsgründe bei Diagnose von Willebrand-Syndrom.....	80
4.10.2 Symptome bei Diagnose von Willebrand-Syndrom.....	81
4.10.3 Bedeutung der Plättchenfunktionsanalyse.....	83
4.11 Diagnosen.....	83
4.12 Vorhersagekraft verschiedener Parameter.....	85
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>88</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>118</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>121</b>
<b>8. Sonstige Verzeichnisse.....</b>	<b>131</b>
8.1 Abkürzungen und Akronyme.....	131
8.2 Tabellen.....	132
8.3 Abbildungen.....	134

<b>9. Danksagung.....</b>	<b>136</b>
<b>10. Veröffentlichungen.....</b>	<b>137</b>
<b>11. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>138</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Fragestellung**

Pädiatrische Gerinnungszentren sind unter anderem darauf spezialisiert, zu klären, ob bei Kindern eine Störung der Blutgerinnung vorliegt.

Die Frage nach einer erhöhten Blutungsneigung ergibt sich meist aus auffälligen hämostaseologischen Laborwerten, welche oftmals vor einer geplanten Operation durchgeführt werden.

Operative Eingriffe im Kindesalter finden vor allem im Hals-Nasen-Ohren-Bereich statt. Dazu zählen Adenotomien, Tonsillektomien, Parazentesen und Zahnextraktionen. Über 125.000 solcher Operationen bei Kindern und Jugendlichen finden jährlich in Deutschland statt (Statistisches Bundesamt 2003). Da diese Eingriffe normalerweise elektiv durchgeführt werden, ist eine adäquate Vorbereitung obligat, um das perioperative Komplikationsrisiko zu minimieren.

Intraoperative oder postoperative Blutungen können gerade bei Kindern lebensbedrohlich verlaufen. Oft sind die geplanten Eingriffe die ersten Operationen der Patienten und somit die erste größere Herausforderung für das Gerinnungssystem. Eine vorher asymptomatische Blutungsneigung kann sich dabei demaskieren und zu einer Blutung führen.

Es ist demnach von großer Wichtigkeit, Gerinnungsstörungen bei Kindern präoperativ zu erkennen. Dann kann entschieden werden, ob die Indikation zur Operation trotz des erhöhten Risikos weiter besteht, bestimmte prophylaktische Maßnahmen empfohlen sind oder der Patient speziell überwacht werden muss.

Unklarheit besteht allerdings bei der Frage, wie ein solches Blutungsrisiko präoperativ möglichst sicher auszuschließen ist. Traditionell werden hierfür laborchemische Screeningtests der Gerinnung angewendet. Zunehmend tritt jedoch die Anamnese in den Vordergrund.

Das Zentrum für Pädiatrische Hämostaseologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München beschäftigt sich seit langem mit diesem Thema. Nach retrospektiven Analysen soll mit der hier vorgelegten Arbeit das Thema prospektiv und standardisiert bearbeitet werden.

Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Kann eine Blutungsneigung bei Kindern durch Verwendung eines standardisierten Anamnesefragebogens, durch Laboruntersuchungen oder durch die Kombination von standardisierter Anamnese mit Laboruntersuchungen besser identifiziert werden?

Wie hoch ist der Anteil an Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung bei den Kindern, die aufgrund einer im Screening festgestellten aPTT-Verlängerung oder einer anderen gerinnungsrelevanten Laborauffälligkeit in eine hämostaseologische Ambulanz überwiesen werden? Treten im Vergleich dazu bei Kindern mit anamnestischen Blutungssymptomen vermehrt Koagulopathien auf?

Lässt sich aus dem Verlauf der bei uns untersuchten Patienten festlegen, welche Parameter am besten ein Blutungsrisiko vorhersagen können?

Die vorliegende Studie soll zur Validierung eines standardisierten Fragenkatalogs in der präoperativen Evaluierung beitragen. Zudem soll sie den verlängerten aPTT-Wert näher beleuchten und dessen Wertigkeit beurteilen. Es soll gezeigt werden, ob und welche weiterführende Labordiagnostik in einem solchen Fall notwendig ist.

Die Vorhersagekraft der einzelnen Bereiche Labordiagnostik, Eigen- und Familienanamnese und körperliche Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung steht dabei im Mittelpunkt.



## **1.2 Aktuelle Leitlinien und aktuelles Vorgehen**

Die Diskussion um die Notwendigkeit einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik ist nicht neu. Schon Diggs verwies 1958 in einer Veröffentlichung auf die Problematik der unselektiven Laboruntersuchungen vor operativen Eingriffen (Diggs 1958). Nach ihm versuchte unter anderem Rapaport 1983 in einem Artikel mit dem Titel „Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any?“ unter Miteinbeziehung der Anamnese des Patienten die notwendigen Labortests vor einer geplanten Operation festzulegen (Rapaport 1983).

Ein Blick in deutsche und internationale Leitlinien zur präoperativen Abklärung von Blutungsneigungen zeigt, dass sich die medizinischen Fachgesellschaften bis heute nicht einig sind und es bisher keine evidenzbasierten, allgemein gültigen Empfehlungen gibt.

Eine etablierte Informationsquelle für Ärzte ist die deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Laut eigener Aussage basieren deren Leitlinien auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren, um Ärzten eine rechtlich nicht bindende Entscheidungshilfe zur Hand zu geben (AWMF Leitlinien 2010).

Die AWMF-Leitlinie zum Vorgehen bei chronischer Tonsillitis wurde jedoch zuletzt im Jahr 2001 aktualisiert und besitzt keine Gültigkeit mehr. Die Gerinnungsproblematik fand darin keinerlei Erwähnung (Ganzer und Arnold 2001). Die 2011 aktualisierte Leitlinie zu adenoiden Vegetationen empfiehlt, im Gegensatz zu ihrer Vorläuferversion, eine laborchemische Gerinnungsdiagnostik nur bei anamnestisch und/oder familiär bekannter Blutungsneigung (Zahnert 2011).

Die aktuelle Leitlinie der AWMF zu kindlichen Leistenhernien enthält keinen Kommentar zur Blutgerinnung (Lange und Wessel 2010), ebenso wenig die Leitlinie zu Phimose und Paraphimose, die sich gerade in Überarbeitung befindet (Bartsch et al. 2008).

Gemäß den seit 1998 nicht aktualisierten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin können bei der anästhesiologischen Voruntersuchung junger, asymptomatischer Patienten vor elektiven Operationen die gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung laborchemische

Untersuchungen weitgehend ersetzen. Nur für rückenmarksnahe Anästhesieverfahren wird eine Bestimmung von Quick, aPTT und Thrombozytenzahl empfohlen (DGÄI 1998).

In der Leitlinie zur operativen Weisheitszahnentfernung der Zahnärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung fällt die Bestimmung der Gerinnungsparameter unter „in Einzelfällen hilfreiche weitergehende Untersuchungen bei Begleiterkrankungen“. Es bleibt somit dem ausführenden (Zahn-)Arzt überlassen, sich für oder gegen eine Labordiagnostik zu entscheiden (Kunkel 2012).

Auf der anderen Seite ist laut einer Veröffentlichung des Kompetenzzentrums Hämostaseologie Rheinland-Pfalz-Saarland aus dem Jahr 2009 ein laboranalytisches Minimalprogramm bestehend aus Thrombozytenzahl, Quick, aPTT sowie Fibrinogen ergänzend zur Anamnese und klinischen Untersuchung vor elektiven Eingriffen unverzichtbar (Albert et al. 2009).

Die in diesem Zusammenhang wahrscheinlich relevanteste Erklärung aus dem deutschsprachigen Raum stammt aus dem Jahr 2005 und wurde von den jeweiligen Deutschen Gesellschaften für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Kinder- und Jugendmedizin, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Kopf- und Halschirurgie sowie dem Pädiatrischen Komitee der Deutschen Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung unterzeichnet. In dieser „Gemeinsamen Stellungnahme zur Notwendigkeit präoperativer Gerinnungsdiagnostik vor Tonsillektomie und Adenotomie bei Kindern“ wird das Fehlen eines standardisierten Vorgehens in Deutschland und die daraus entstehenden Unsicherheiten im klinischen Alltag bemängelt. Die Autoren legen dar, dass auf routinemäßige Laboruntersuchungen der Blutgerinnung vor Adenotomie bzw. Tonsillektomie bei Kindern verzichtet werden kann, wenn sich in einer gründlichen Anamnese kein Hinweis auf eine Blutungsneigung ergibt. Für die standardisierte Erfassung der Eigen- und Familienanamnese der Patienten wird dazu auf einen Fragebogen von Eberl et al. (2005) verwiesen.

Bei Kindern mit bekannter Gerinnungsstörung, einer auffälligen bzw. nicht erheblichen Anamnese oder klinischen Blutungszeichen müssen laut

Stellungnahme hingegen diagnostische Schritte, insbesondere auch zur Abklärung eines von-Willebrand-Syndroms, eingeleitet werden (Hörmann 2006).

Auch die US-amerikanische Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Kopf- und Halschirurgie verlangt eine Gerinnungsdiagnostik vor Adenotomie bzw. Tonsillektomie nur im Falle einer auffälligen bzw. nicht erhebaren Anamnese oder körperlichen Untersuchung. Für die Durchführung einer Parazentese ist keine Labortestung nötig (American Academy of Otolaryngology Head- and Neck Surgery 2000a-c).

In Großbritannien teilt das National Institute for Clinical Excellence alle Operationen in Schweregrade ein und hält eine hämostaseologische Labordiagnostik bei Patienten unter 16 Jahren nur bei neurochirurgischen und kardiovaskulären Eingriffen unter Umständen für notwendig (National Institute 2003).

In dem Artikel „Preoperative assessment of hemostasis“ der Onlinedatenbank „Up to Date“ empfiehlt der Autor für jeden Patienten eine individuelle Entscheidung über die Durchführung von präoperativen laborchemischen Gerinnungsuntersuchungen, abhängig vom Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs sowie den Erkenntnissen aus Anamnese und körperlicher Untersuchung. Aufgrund der lokalen Fibrinolyse fällt laut Autor z.B. die Tonsillektomie unter „Operationen mit mäßigem Blutungsrisiko“, weswegen die präoperative Bestimmung von Quick, aPTT und Thrombozytenzahl seiner Einschätzung nach zu empfehlen sei. Die Entfernung von Adenoiden wird als Operation nicht explizit genannt (Coutre 2012).

In Österreich hat die „Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin“ im Jahr 2007 Empfehlungen zum präoperativen Vorgehen ausgesprochen: demnach sollte jedes Kind bzw. dessen Eltern anhand des eigens erstellten Fragebogens für pädiatrische Patienten befragt und Laboruntersuchungen erst bei Auffälligkeiten angeordnet werden (Pfanner et al. 2007).

Tabelle 1 (S. 6) fasst die erwähnten Empfehlungen zur präoperativen laborchemischen Gerinnungsdiagnostik zusammen:

Tab. 1: Empfehlungen zur präoperativen laborchemischen Gerinnungsdiagnostik

	<b>Adenotomie</b>	<b>Tonsillektomie</b>	<b>Parazentese, Zahnextraktionen</b>	<b>Anästhesie</b>
Deutschland allgemein	bei auffälliger bzw. nicht erhebbarer Anamnese/ klinischen Blutungszeichen  (Hörmann 2006)	bei auffälliger bzw. nicht erhebbarer Anamnese/ klinischen Blutungszeichen  (Hörmann 2006)	<u>Zahnextraktionen:</u> in Einzelfällen bei Begleit- erkrankungen  (Kunkel 2012)	bei rückenmarks- nahen Anästhesie- verfahren  (DGÄI 1998)
Rheinland- Pfalz- Saarland  (Albert et al. 2009)	Bestimmung von Quick, aPTT, Thrombozyten- zahl und Fibrinogen	Bestimmung von Quick, aPTT, Thrombozyten- zahl und Fibrinogen	Bestimmung von Quick, aPTT, Thrombozytenzahl und Fibrinogen	Empfehlungen beziehen sich auf operative Eingriffe
USA  (American Academy of Otolar. Head and Neck Surg. 2000)	bei auffälliger bzw. nicht erhebbarer Anamnese oder auffälliger körperlicher Untersuchung	bei auffälliger bzw. nicht erhebbarer Anamnese oder auffälliger körperlicher Untersuchung	<u>Parazentese:</u> Kein Test nötig  <u>Zahnextraktionen:</u> Eingriff nicht erwähnt	Eingriff nicht erwähnt
Groß- britannien  (National Institute 2003)	ohne vorliegende Grunderkrankung keine Diagnostik nötig	ohne vorliegende Grunderkrankung keine Diagnostik nötig	ohne vorliegende Grunderkrankung keine Diagnostik nötig	Eingriff nicht erwähnt
Up to Date  (Coutre 2012)	Eingriff nicht erwähnt	Bestimmung von Quick, aPTT, Thrombozyten- zahl	bei auffälliger Anamnese und/oder körperlicher Untersuchung	Eingriff nicht erwähnt
Österreich  (Pfanner et al. 2007)	bei auffälligem Anamnese- fragebogen	bei auffälligem Anamnese- fragebogen	bei auffälligem Anamnese- fragebogen	bei auffälligem Anamnese- fragebogen

Trotz dieser Tendenz der Leitlinien zu anamneseabhängiger Gerinnungsdiagnostik zeigt ein Blick in die Praxis, dass viele Ärzte dennoch präoperativ routinemäßig die Parameter Quick, aPTT und Thrombozytenzahl bestimmen lassen. Patel et al. führten 1997 eine Umfrage durch und stellten fest, dass bei 45% der Kinder vor elektiven Tonsillektomien präoperative Quick- und aPTT-Werte bestimmt wurden (Patel et al. 1997). Laut Eberl verzichteten die meisten Kinderchirurgen vor kleineren,

ambulanten Eingriffen inzwischen auf eine hämostaseologische Labordiagnostik, fast alle HNO-Ärzte führen sie jedoch durch (Eberl 2006).

Munro et al. fanden in einer Studie 1997 heraus, dass sich jedoch selbst bei pathologischen Ergebnissen solcher routinemäßig durchgeführter Gerinnungstests das Management der Patienten nur in 0,8% der Fälle änderte (Munro et al. 1997). Ähnliches bestätigte eine frühere Studie von Houry et al.: lediglich 1,5% der Operationen bei Patienten mit auffälligen Gerinnungstests wurden verschoben (Houry et al. 1995). Diggs betonte bereits 1958, dass pathologische Laborergebnisse oft gar nicht beachtet werden und dem Patienten somit der eventuelle Nutzen solcher Untersuchungen entgeht (Diggs 1958).

## **1.3 Hämostase**

### **1.3.1 Allgemeines zur Hämostase**

Als Hämostase bezeichnet man den Prozess der Bildung eines Blutgerinnsels am Ort einer Gefäßverletzung. Im Falle einer Verletzung muss die Reaktion des Gerinnungssystems schnell, lokal begrenzt und sorgfältig reguliert vonstatten gehen, um sowohl eine lokale Blutstillung als auch die allgemeine Fließfähigkeit des Blutes zu gewährleisten (Lawrence 2010). An diesem komplexen Prozess sind verschiedene Systeme beteiligt:

- Blutgefäße mit Endothel und Subendothel (vaskuläre Komponente)
- Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten (zelluläre Komponente)
- plasmatische Gerinnungsfaktoren und ihre Inhibitoren (plasmatische Komponente)
- Bestandteile der Fibrinolyse und ihre Inhibitoren (fibrinolytisches System)

Diese Systeme ergänzen sich gegenseitig, können sich aber nicht ersetzen. Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den verschiedenen Komponenten nennt man hämostatisches Gleichgewicht. Abnorme Blutungen einerseits oder eine erhöhte Gerinnungsneigung andererseits können auftreten, wenn ein oder mehrere Faktoren des Gerinnungssystems fehlen oder nicht funktionieren.

Obwohl die Blutgerinnung ein dynamischer Vorgang mit stark miteinander verwobenen Prozessen ist, lässt sie sich grob in vier Phasen aufteilen: In Phase 1 (auch primäre, thrombozytenvermittelte Hämostase genannt) erfolgt eine Gefäßverengung (Vasokonstriktion) sowie die Aktivierung von Thrombozyten mit Bildung eines Thrombozytengerinnsels. Phase 2 beinhaltet die sekundäre, plasmatische Hämostase mit Fortführung des Prozesses durch die Gerinnungskaskade. In Phase 3 wird die Gerinnung durch antithrombotische Kontrollmechanismen beendet, bevor schließlich in Phase 4 das Gerinnsel durch die Fibrinolyse aufgelöst wird.

Im Folgenden sollen die Grundlagen der Blutgerinnung dargelegt werden.

### **1.3.2 Primäre Hämostase**

Zur ersten Phase der Hämostase gehören eine Gefäßverengung am Ort der Verletzung sowie die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten.

## **Vasokonstriktion**

Die Mechanismen der passiven und aktiven Gefäßverengung nach einer Verletzung sind im Detail noch ungeklärt. Verschiedene Mediatoren aus Endothelzellen und Thrombozyten spielen dabei eine Rolle. Durch die Vasokonstriktion vermindert sich der Blutfluss im betroffenen Gebiet und der Defekt wird, zumindest in kleinen Gefäßen, für begrenzte Zeit abgedichtet.

## **Aktivierung von Thrombozyten**

Die kernlosen Blutplättchen (Thrombozyten) spielen eine zentrale Rolle im Gerinnungssystem. Sie entstehen im Knochenmark durch Sequestrierung aus Megakaryozyten. Im peripheren Blut beträgt ihre Konzentration normalerweise  $150-400 \times 10^9/l$ , ihre Lebensdauer 7-9 Tage. Im Zuge der Blutgerinnung bilden sie zum einen einen Plättchenpfropf am Ort der Verletzung und setzen zudem wichtige Phospholipide für die plasmatische Gerinnung frei.

Eine intakte Gefäßwand verhindert physiologischerweise die Anhaftung von Thrombozyten. Bei Verletzungen der Gefäßintima wird dieser Mechanismus durchbrochen und subendotheliale Strukturen wie Kollagen freigelegt. Dies führt sowohl zur Anhaftung als auch zur Aktivierung von Blutplättchen. Nun kann der im Plasma vorhandene von-Willebrand-Faktor (vWF) an einen Glykoprotein-Rezeptorkomplex auf der Thrombozyten-Oberfläche binden und eine Brückenfunktion zwischen Thrombozyten und Subendothel übernehmen.

Aktivierte Thrombozyten gehen von der Scheibenform in eine sphärische Form mit adhäsiven Ausläufern (Pseudopodien) über. Es kommt zur Freisetzung von wichtigen Proteinen aus dem Zytosol der Plättchen, welche weitere Thrombozyten stimulieren und rekrutieren.

Die anschließende Aneinanderlagerung von aktivierten Thrombozyten bezeichnet man als Aggregation. Fibrinogen wirkt hierbei als Brücke zwischen den Glykoproteinrezeptoren IIb/IIIa auf der Oberfläche der Plättchen. Das somit entstandene Gerinnsel erhält seine Stabilität durch die Thrombin-generierte Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin.

### 1.3.3 Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren

Die Entstehung eines unlöslichen Fibringerinnsels aus dem instabilen Plättchenpfropf ist das Ergebnis vieler komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen, die als Gerinnungsfaktoren I bis XIII bezeichnet werden (siehe Tabelle 2). Diese Glykoproteine wirken als Enzyme oder Kofaktoren und liegen im Plasma als inaktive Vorstufen vor. Aktivierte Proteine werden mit einem „a“ gekennzeichnet.

Synthetisiert werden die Faktoren in der Leber, wobei für die Faktoren II, VII, IX und X zusätzlich Vitamin K benötigt wird. Eine Ausnahme bildet hier der von-Willebrand-Faktor, der ubiquitär im Gefäßendothel und in Megakaryozyten generiert wird.

Tab. 2: Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren

<b>Faktor</b>		<b>Plasma- konzentration</b> (mg/dl) bei Erwachsenen	<b>Biologische Halbwertszeit</b> (h)	<b>Hämostatische Mindestaktivität</b>
I	Fibrinogen	200 – 450	110 - 112	50 mg/dl
II	Prothrombin	5 – 10	41 - 72	20%
V	Proaccelerin	ca. 1	12 - 15	10 - 15%
VII	Proconvertin	ca. 0,1	2 – 5	10%
VIII	Antihämophiles Globulin A	0,5 - 1,0	10 - 18	25%
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas-Faktor)	0,5 - 0,7	18 - 30	20 - 25%
X	Stuart-Prower- Faktor	-	20 - 42	20%
XI	Plasma- Thromboplastin- Antecedent	ca. 0,6	10 - 20	15 - 20%
XII	Hageman-Faktor	1,5 - 4,7	50 - 70	keine hämostaseo- logische Funktion
XIII	Fibrin- stabilisierender Faktor	1 – 4	100 - 120	2 - 3%
vWF	von-Willebrand- Faktor	2 – 10	6 - 12	5 - 30%

(aus: Bidlingmaier et al. 2007)



### **1.3.4 Gerinnungskaskade**

Als Gerinnungskaskade bezeichnet man die Enzym-Substrat-Reaktionen zur Aktivierung der Gerinnungsfaktoren bis hin zur letztendlichen Entstehung von Thrombin (Faktor IIa). Diese Reaktionen finden direkt am Ort der Gefäßverletzung statt, nämlich an negativ geladenen Phospholipiden, wie sie unter anderem auf aktivierten Thrombozyten oder Subendothelzellen vorhanden sind.

Der Gesamtprozess der Gerinnungskaskade besteht nicht aus Einzelschritten, sondern läuft zum Großteil parallel und mit zahlreichen Querverbindungen ab.

Nach heutiger Sichtweise ist der Ausgangspunkt der Gerinnungsaktivierung immer ein Endotheldefekt, an dem Phospholipidoberflächen freigelegt werden, der Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) mit dem Blut in Kontakt kommt und sich ein Plättchenthrombus bildet (Barthels und von Depka 2003).

Anschließend bildet der Tissue Factor zusammen mit im Blut zirkulierendem Faktor VII einen Komplex, den TF-FVIIa-Komplex, welcher wiederum die Faktoren VII, IX und X aktiviert. Zusätzlich kann Faktor IXa in Komplex mit Faktor VIIIa den Faktor X aktivieren. Der dafür notwendige Faktor IXa entsteht entweder über den TF-FVIIa-Komplex oder durch Thrombin-aktivierten Faktor XIa. Der Faktor VIII kann sowohl durch Faktor Xa als auch durch Thrombin aktiviert werden.

Die gemeinsame Endstrecke der verschiedenen Prozesse ist die Aktivierung von Faktor X, welcher mit Faktor Va Prothrombin in Thrombin (FIIa) umwandelt. Calcium ist als Kofaktor bei vielen dieser Schritte notwendig.

Thrombin als letztes Enzym der Gerinnungskaskade aktiviert sowohl Thrombozyten als auch die Faktoren V, VIII und XIII. Zudem wandelt es unter Mitwirkung von Faktor XIIIa lösliches Fibrinogen in unlösliche Fibrinpolymere um.

Aufgrund der neuen Erkenntnisse ist die Einteilung der plasmatischen Gerinnungsabläufe in ein intrinsisches (endogenes) und ein extrinsisches (exogenes) System weitgehend überholt und nur noch didaktisch sinnvoll. Sie hilft vor allem beim Verständnis der klassischen Gerinnungstests wie Quick und aPTT (siehe Abbildung 1, S. 12).

In Abbildung 1 entspricht der rechte Anteil bis zur Aktivierung von Faktor X dem endogenen System, dessen Bestandteile im aPTT-Test erfasst werden. Der linke Teil zeigt den exogenen Weg der Gerinnungskaskade, messbar durch den Quick-Test.

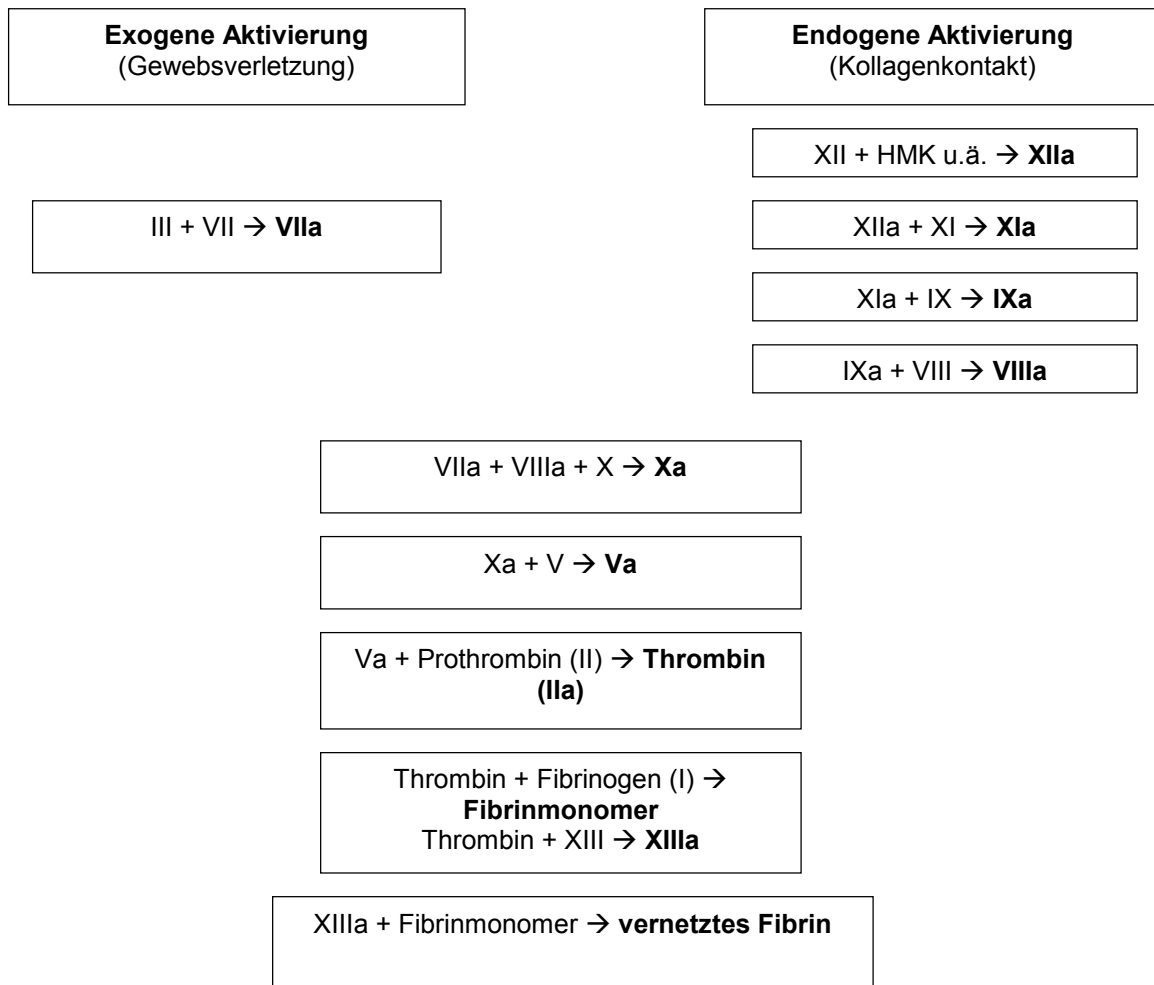


Abb. 1: Klassisches Schema der Gerinnungskaskade

### 1.3.5 Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung und Fibrinolyse

Für die lokale Begrenzung einer Gerinnungsbildung bei Gefäßverletzung und für den Schutz des Organismus vor einer überschießenden Gerinnung sorgen Inhibitoren des Gerinnungssystems.

Die wichtigsten Inhibitoren sind Antithrombin (AT, früher AT III), Protein C und Protein S. Antithrombin ist besonders affin zu Thrombin und FXa. Die hemmende Wirkung von Antithrombin auf die Fibrinbildung kann durch Heparin um das 100.000 bis 400.000-fache beschleunigt werden.

Der Vitamin-K-abhängig synthetisierte Inhibitor Protein C muss vor der vollen Entfaltung seiner Wirkung aktiviert werden. Hier zeigt sich eine direkte Verbindung von pro- und antikoagulatorischem System, da Protein C von Thrombin, dem Endprodukt der Gerinnungskaskade, aktiviert wird. Aktiviertes Protein C kann anschließend die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa spalten, welche vom Inhibitor Antithrombin nicht erfasst werden. Die Protein-C-Aktivierung kann durch zirkulierende Antiphospholipid-Antikörper gehemmt werden, wodurch die Thrombosegefahr steigt (Barthels und von Depka 2003).

Um die Gefäßdurchgängigkeit nach einer Verletzung und der Bildung eines Fibringerinnsels wiederherzustellen, muss das Gerinnsel abgebaut werden (Fibrinolyse). Schlüsselenzym hierfür ist das Plasmin(ogen), dessen Aktivierungssystem ähnlich der Gerinnungskaskade hochkomplex ist. Die Endprodukte der Fibrinolyse lassen sich als D-Dimere im Blut nachweisen.

### **1.3.6 Besonderheiten der Hämostase beim Kind**

Die Normwerte der einzelnen Gerinnungsfaktoren sind altersabhängig und liegen beim Säugling und Kleinkind teilweise deutlich niedriger als beim Erwachsenen.

Ab dem Jahr 1987 veröffentlichte Maureen Andrew verschiedene Arbeiten über die Entwicklung des Gerinnungssystems bei Kindern. In der folgenden Tabelle 3 (S. 14) sind die altersabhängigen Werte von Laborparametern des Gerinnungssystems nach Andrew et al. 1992 und Andrew 1997 (vWF und Faktor XIII) sowie nach einer neueren Studie von Monagle et al. 2006 (alle anderen Werte) dargestellt (Andrew et al. 1992, Andrew 1997, Monagle et al. 2006). Die fettgedruckten Parameter unterscheiden sich signifikant von den Erwachsenenwerten.

Tab. 3: Altersabhängige Normwerte der Gerinnungsparameter (nach Andrew et al. 1992, Andrew 1997, Monagle et al. 2006)

<b>Faktoren/ Werte (Einheit)</b>	<b>reifes Neu- geborenes</b>	<b>1 Monat – 1 Jahr</b>	<b>1 - 5 Jahre</b>	<b>6 – 10 Jahre</b>	<b>11 – 16 Jahre</b>	<b>Erwachsene</b>
Thrombo- plastinzeit (s)	<b>15,6</b> (14,4 – 16,4)	13,1 (11,5 – 15,3)	<b>13,3</b> (12,1 – 14,5)	<b>13,4</b> (11,7 – 15,1)	<b>13,8</b> (12,7 – 16,1)	13 (11,5– 14,5)
aPTT (s) (Reagens aPTT-A)	<b>38,7</b> (34,3 – 44,8)	<b>39,3</b> (35,1 – 46,3)	<b>37,7</b> (33,6 – 43,8)	<b>37,3</b> (31,8 – 43,7)	<b>39,5</b> (33,9 – 46,1)	33,2 (28,6 – 38,2)
F II (%)	<b>54</b> (41 – 69)	<b>90</b> (62 – 103)	<b>89</b> (70 – 109)	<b>89</b> (67 – 110)	<b>90</b> (61 – 107)	110 (78 – 138)
F V (%)	<b>81</b> (64 – 103)	113 (94 – 141)	<b>97</b> (67 – 127)	<b>99</b> (56 – 141)	<b>89</b> (67 – 141)	118 (78 – 152)
F VII (%)	<b>70</b> (52 – 88)	128 (83 – 160)	<b>111</b> (72 – 150)	<b>113</b> (70 – 156)	118 (69 – 200)	129 (61 – 199)
FVIII (%)	182 (105 – 329)	<b>94</b> (54 – 145)	<b>110</b> (36 – 185)	<b>117</b> (52 – 182)	<b>120</b> (59 – 200)	160 (52 – 290)
vWF (%) (Andrew 1992, 1997)	<b>153</b> (50 – 278)	<b>107</b> (50 – 197)	82 (60 – 120)	95 (44 – 144)	100 (46 – 153)	92 (50 – 158)
F IX (%)	<b>48</b> (35 – 56)	<b>71</b> (43 – 121)	<b>85</b> (44 – 127)	<b>96</b> (48 – 145)	<b>111</b> (64 – 216)	130 (59 – 254)
F X (%)	<b>55</b> (46 – 67)	<b>95</b> (77 – 122)	<b>98</b> (72 – 125)	<b>97</b> (68 – 125)	<b>91</b> (53 – 122)	124 (96 – 171)
F XI (%)	<b>30</b> (7 – 41)	<b>89</b> (62 – 125)	113 (65 – 162)	113 (65 – 162)	111 (65 – 139)	112 (67 – 196)
F XII (%)	<b>58</b> (43 – 80)	<b>79</b> (20 – 135)	<b>85</b> (36 – 135)	<b>81</b> (26 – 137)	<b>75</b> (14 – 117)	115 (35 – 207)
F XIIIa (%) (Andrew 1992, 1997)	<b>79</b> (27 – 131)	104 (46 – 162)	<b>108</b> (72 – 143)	<b>109</b> (65 – 151)	99 (57 – 140)	105 (55 – 155)
Anti- thrombin (%)	<b>76</b> (58 – 90)	<b>109</b> (72 – 134)	<b>116</b> (101 – 131)	<b>114</b> (95 – 134)	<b>111</b> (96 – 126)	96 (66 – 124)

Es ergaben sich in der Monagle-Studie für fast alle hier dargestellten Parameter signifikant abweichende Werte im Vergleich zu Erwachsenen (Monagle et al. 2006). Dies gilt es bei der Beurteilung der Gerinnungsdiagnostik von Kindern zu beachten. Laut Andrew gibt es keine Hinweise dafür, dass Kinder vermehrt Hämorrhagien aufweisen, sie haben jedoch bewiesenermaßen seltener Thrombosen. Dafür kann es verschiedene Gründe geben, unter anderem niedrigere Faktorenlevel oder noch intakte Gefäßwände. Andrew kommt zusammenfassend zu dem Schluss, dass auch bei Kindern die Hämostase im Gleichgewicht ist, wenngleich etwas anders als bei Erwachsenen (Andrew et al. 1992).

## **1.4 Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung**

Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung lassen sich in angeborene und erworbene Erkrankungen unterteilen, wobei es in jeder Gruppe wiederum plasmatische, thrombozytäre und vaskuläre Störungen gibt. Im Folgenden soll vor allem auf die plasmatischen Koagulopathien eingegangen werden, da sie für die vorliegende Studie die größte Bedeutung haben.

### **1.4.1 Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen**

Angeborene Gerinnungsstörungen sind zum Großteil plasmatische Koagulopathien. Pathophysiologisch ist die Aktivität eines Gerinnungsfaktors oder mehrerer Faktoren aufgrund eines quantitativen oder qualitativen Defekts eingeschränkt. Am häufigsten ist das von-Willebrand-Syndrom, dann folgen die Hämophilien A und B. Andere kongenitale plasmatische Gerinnungsstörungen wie autosomal rezessiv vererbte Faktorenmängel oder eine Dysfibrinogenämie sind sehr selten.

#### **Das von-Willebrand-Syndrom**

##### Epidemiologie und Pathophysiologie

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS), erstbeschrieben im Jahre 1926 von Erich von Willebrand in Helsinki, ist die häufigste angeborene Blutungsneigung des Menschen. Laborchemisch kann ein vWS mit einer Häufigkeit von bis zu 1:100 nachgewiesen werden, klinisch relevante Blutungsneigungen treten jedoch nur bei etwa 1:10.000 Menschen auf (Castaman et al. 2003). Pathophysiologisch ist die Funktion und/oder die Konzentration des von-Willebrand-Faktors beeinträchtigt bzw. verringert. Es handelt sich also beim vWS, entgegen der Einschätzung des deutschen Arztes Rudolf Jürgens um 1930, nicht um eine Thrombozythopathie, weshalb die Bezeichnung „von-Willebrand-Jürgens-Syndrom“ nicht mehr verwendet wird.

Der von-Willebrand-Faktor (vWF), ein multimeres Glykoprotein aus Endothelzellen und Megakaryozyten, spielt zum einen als Brückenprotein bei der Adhäsion von Thrombozyten untereinander sowie von Thrombozyten und subendotheliale Kollagen eine Rolle. Zum anderen ist der im Plasma zirkulierende Faktor VIII durch eine Bindung an vWF vor einem proteolytischen Abbau geschützt. Ein Mangel an vWF führt somit sekundär auch zu einem Abfall des Faktor VIII-Spiegels.

### Einteilung

Das von-Willebrand-Syndrom wird nach quantitativen und qualitativen Defekten in verschiedene Typen und Subtypen eingeteilt. Beim Typ 1, mit 70-80% der häufigste, steht eine quantitative Fehlfunktion im Vordergrund, d.h. der vWF-Spiegel ist erniedrigt. Beim Typ 2 und seinen Subtypen (10-21% aller vWS) liegen verschiedene qualitative Abnormalitäten in der Struktur des vWF vor. Typ 3 (ca. 1% bis maximal 10% der vWS) ist die schwerste Form. Hier fehlt der vWF gänzlich, wodurch es zusätzlich zu einem relevanten Faktor VIII-Mangel kommt (Kleinschmidt et al. 2002, Barthels und von Depka 2003).

Neben der kongenitalen Form des von-Willebrand-Syndroms kann es in Verbindung mit anderen Erkrankungen auch zu einer erworbenen Form des vWS kommen (siehe auch 1.4.2 „Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen“, S. 22).

### Klinik

Die klinischen Symptome eines Patienten mit von-Willebrand-Syndrom sind abhängig von der Ausprägung des Defekts. Es kommt überwiegend zu Schleimhautblutungen (unter anderem Epistaxis, Zahnfleischbluten, verstärkte oder verlängerte Menstruation und gastrointestinale Blutungen). Eine Hämatomneigung ist für die Patienten oft nicht belastend und wird deshalb selten bemerkt. Außerdem treten gehäuft Nachblutungen nach Operationen, Zahnextraktionen oder Geburten auf.

Obwohl Patienten mit vWS Typ 1 die leichteste Symptomatik aufweisen, sollte diese Form nicht „mild“ genannt werden, um eine Bagatellisierung zu vermeiden.

Tabelle 4 (S. 18) gibt einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Symptome beim vWS im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Tab. 4: Häufigkeit klinischer Symptome beim vWS (Pfanner et al. 2007 nach Silber 1973)

Klinische Symptome	vWS	Normalbevölkerung
Epistaxis	62,5%	4,6%
Hypermenorrhoe	60,1%	25,3%
Blutungen nach Zahnextraktionen	51,5%	4,8%
Hämatomneigung	49,2%	11,8%
verlängerte Blutung aus Wunden	36,0%	0,2%
Zahnfleischbluten	35%	7,4%
Blutungen postoperativ	28,0%	1,0%
Blutungen postpartal	23,3%	19,5%
gastrointestinale Blutungen	14%	0,6%
Gelenkblutungen	8,3%	0%
Hämaturie	6,8%	0,6%

### Diagnostik

Eine sichere Diagnose ist vor allem beim von-Willebrand-Syndrom Typ 1 sehr schwer zu stellen. Grundsätzlich ist jede laborchemische Gerinnungsdiagnostik nur in Kombination mit einer auffälligen Anamnese aussagekräftig. Außerdem muss man mit vielen falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen rechnen, da die Prävalenz des vWS zwar vergleichsweise hoch ist, Blutungssymptome aber auch bei gerinnungsgesunden Patienten relativ häufig sind und die zur Verfügung stehenden Labortests Einschränkungen unterliegen. Unter Stress oder bei akuten Infekten kann sich zudem die normale Plasmakonzentration des vWF aufgrund seiner Eigenschaften als Akutphaseprotein erhöhen (Sadler et al. 2000). Zusätzlich besteht eine Verbindung zwischen dem vWF-Spiegel und der Blutgruppe sowie der ethnischen Zugehörigkeit eines Patienten: Personen mit der Blutgruppe 0 bzw. weißer Hautfarbe haben physiologischerweise 25-35% weniger vWF im Plasma als Personen mit anderen Blutgruppen bzw. Patienten afroamerikanischer Herkunft (Miller et al. 2003, Castaman et al. 2003).

Patienten mit einem von-Willebrand-Syndrom weisen meist normale Quick-Werte und Plättchenzahlen auf, die aPTT ist erst bei einem starken Faktor VIII-Mangel



verlängert (Barthels und von Depka 2003). In verschiedenen weiteren Labortests können Quantität, Qualität sowie die Funktion des von-Willebrand-Faktors bestimmt werden. Die in dieser Studie angewandten Untersuchungen werden unter 1.5 „Hämostaseologische Labordiagnostik“ (S. 27) sowie 3.5 „Labormethoden“ (S. 41) genauer beschrieben. Nur eine Kombination aller Tests in Phasen völliger Gesundheit unter Beachtung der Anamnese erlaubt eine annähernd sichere Diagnose, was insbesondere bei Kindern mit rezidivierenden Infekten schwierig ist. Deswegen kann oft nur eine sogenannte „Grauzone“ diagnostiziert werden, was bedeutet, dass bei dem Patienten ein vWS nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

### Therapie

Therapeutisch greift man beim vWS Typ 1 vor allem auf das Vasopressin-Analogon Desmopressin (DDAVP, z.B. Minirin™ oder Octostim™) zurück. Es mobilisiert körpereigene, endotheliale vWF-Speicher, wodurch der vWF-Spiegel für 3 bis 5 Tage verdoppelt bis vervierfacht werden kann. Kinder unter 3 Jahre sollten jedoch unter anderem wegen einer möglichen erhöhten Krampfbereitschaft kein Desmopressin erhalten. Bei Typ 2 und Typ 3 hilft die Gabe von von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII-haltigem Konzentrat (z.B. Hämate HS) Im Akutfall kann das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron®) parenteral, oral oder lokal verabreicht werden.

Die folgende Tabelle 5 (S. 20) fasst einzelne Aspekte der verschiedenen vWS-Typen zusammen:

Tab. 5: Übersicht zum von-Willebrand-Syndrom (nach Kleinschmidt et al. 2002)

<b>Typ und Anteil an vWS</b>	<b>Charakteristik</b>	<b>klinische Symptomatik / Blutungsneigung</b>	<b>Verteilung der vWF-Multimere</b>	<b>genetische Übertragung</b>	<b>Therapie</b>
1 70 - 80%	quantitative Verminderung des vWF	oft keine / nur mild  oft erst bei Operationen	normal	autosomal-dominant, variable Expressivität +Penetranz	DDAVP
2A 10%	qualitative Verminderung des vWF	variabel, meist mittelschwer	hoch-/ mittel-molekulare Multimere vermindert / fehlend	autosomal-dominant / -rezessiv, vielfältige Mutationen	vWF / FVIII-haltiges Konzentrat
2B 3 - 5%	abnormaler vWF mit erhöhter Affinität zum Glykoprotein-Ib- Rezeptor	variabel, schwere Symptome möglich	hoch-molekulare Anteile fehlen	autosomal-rezessiv, multiple Mutationen	vWF / FVIII-haltiges Konzentrat
2M 3%	verminderte vWF-Thrombozyten-Interaktion	variabel, schwere Symptome möglich	normal	autosomal-dominant	vWF / FVIII-haltiges Konzentrat
2N 3%	verminderte vWF-Affinität zu FVIII	oft klinische Ähnlichkeit mit Hämophilie A	normal  FVIII-Aktivität <25%	autosomal-dominant	vWF / FVIII-haltiges Konzentrat
3 1%	nahezu komplettes Fehlen des vWF	schwer	normal wenn überhaupt nachweisbar  FVIII erniedrigt	autosomal-dominant	vWF / FVIII-haltiges Konzentrat, Alloantikörper-Bildung in 10 - 15%

## Hämophilie A und B

Die Hämophilien A und B sind X-chromosomal rezessiv vererbte Blutungsneigungen. Zusammen mit dem von-Willebrand-Syndrom sind sie für 95 – 97% der kongenitalen Faktorenmängel verantwortlich (Mannucci et al. 2010). Bei Patienten mit einer Hämophilie A ist der Faktor VIII nicht vorhanden bzw. nicht aktiv oder vermindert, bei der Hämophilie B ist der Faktor IX dementsprechend verändert.

Aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs sind fast nur Männer vom Vollbild der Erkrankung betroffen, wobei neben der familiären Vererbung 30 – 40% der Erkrankungen auf Spontanmutationen zurückzuführen sind (Hiller und Riess 2002). Die Inzidenz liegt bei ca. 1:5.000 – 1:10.000 der männlichen Neugeborenen, das Verhältnis Hämophilie A zu B bei 5:1. Heterozygote Mutationsträgerinnen (Konduktorinnen) haben Plasmafaktorspiegel von etwa 50% und meist wenig klinische Auffälligkeiten im Alltag. Bei Operationen oder Geburten kann es aber auch bei diesen Patientinnen zu Blutungen kommen.

Durch den genetischen Defekt ist die Aktivierung des Faktor X gestört. Zwar ist die primäre Blutstillung (Vasokonstriktion und Plättchenaggregation) intakt, der Rest der Blutgerinnung läuft jedoch verzögert oder ineffizient ab, was zu einem mangelnden oder späten Verschluss von Gefäßdefekten führt.

Die Einteilung der Hämophilien erfolgt je nach Restaktivität des betroffenen Gerinnungsfaktors (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: Hämophilie-Einteilung (nach World Federation of Hemophilia 2005)

<b>Schweregrad der Hämophilie</b>	<b>Aktivität des Faktors VIII / IX</b>	<b>Symptomatik</b>
milde Hämophilie	5 – 40 %	Blutungen nach OP/Trauma
mäßige Hämophilie	1 - 5 %	Blutungen nach Bagateltraumen
schwere Hämophilie	< 1%	häufige, spontane Blutungen auch ohne Trauma

Schwere Hämophilien (ca. 50% der Betroffenen) fallen meist schon im Säuglingsalter durch Spontanblutungen mit großflächigen subkutanen und intramuskulären Hämatomen auf. Nach Traumata oder Operationen (z.B. Tonsillektomien oder Zahnextraktionen) kann es verzögert zu starken Blutungen kommen. Rezidivierende Gelenkblutungen in Knie, Sprunggelenk oder Ellbogen führen unbehandelt zur hämophilen Arthropathie mit degenerativen Veränderungen bis hin zur vollständigen

Zerstörung des Gelenks. Patienten mit leichter Hämophilie neigen zu Hämatomen und Nachblutungen bei Verletzungen.

Laborchemischer Leitbefund einer Hämophilie ist die verlängerte aPTT bei normalem Quick-Wert. Je nach Minderung der Faktorenaktivität fällt die Verlängerung der aPTT entsprechend deutlich aus, bei einer schweren Hämophilie z.B. zwischen 80 und 110 Sekunden. Eine endgültige Diagnose lässt sich nach einer Analyse der Einzelfaktoren VIII und IX stellen.

Die Therapie besteht in der Substitutionstherapie mit Faktor VIII- bzw. IX-Konzentrat, bei mildem Faktor-VIII-Mangel kann bei Kinder über 3 Jahren auch Desmopressin (z.B. Minirin®) verabreicht werden.

#### **1.4.2 Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen**

Die erworbenen plasmatischen Gerinnungsstörungen treten in der Gesamtbevölkerung häufiger auf als die hereditären Formen, sind aber im Kindesalter selten. Es handelt sich dabei, wie z. B. bei Vitamin-K-Mangel, oft um Mangelzustände an mehreren Faktoren. In der Regel können die zu Grunde liegenden Erkrankungen durch die Anamneseerhebung aufgedeckt werden. Tabelle 7 gibt einen Überblick:

Tab. 7: Beispiele erworbener plasmatischer Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung

<b>Ursache</b>	<b>Beispiel für zugrunde liegende Erkrankung</b>	<b>Folgen für das Gerinnungssystem</b>
Vitamin K-Mangel	Störung der Fettverdauung, gestillte Neugeborene	eingeschränkte Synthese der Faktoren II, VII, IX, X
Lebererkrankung	Hepatitis	eingeschränkte Synthese aller Gerinnungsfaktoren außer vWF
Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasale Gerinnung, DIC)	Sepsis durch Meningokokken	Mangel an Gerinnungsfaktoren durch erhöhten Verbrauch bei intravasaler Fibrinbildung
erworbenes von-Willebrand-Syndrom	Herzfehler, Endokarditis, Valproateinnahme, Hypothyreose	Mangel an vWF, Hemmung der Synthese des vWF

## **Antiphospholipid-Antikörper und Lupusinhibitor**

Die Antiphospholipid-Antikörper (APA), eine Mischung aus IgG- und IgM-Autoantikörpern, sind gegen negativ geladene Phospholipide oder Phospholipid bindende Serumproteine gerichtet (unter anderem gegen Cardiolipin und  $\beta_2$ -Glykoprotein I) und weisen dadurch Wechselwirkungen mit dem Gerinnungssystem auf (Hanly 2003).

Zu den Antiphospholipid-Antikörpern gehören auch die sogenannten Lupusinhibitoren (LI), auch Lupusantikoagulanzen (LA) genannt, welche hauptsächlich durch drei internationale Nachweiskriterien definiert sind: Sie verlängern Phospholipid-abhängige Gerinnungstests wie z.B. die aPTT. Diese Gerinnungshemmung in vitro kann nur durch Hinzufügen von Phospholipiden korrigiert werden, was die Phospholipidabhängigkeit des Antikörpers bestätigt. Durch das Hinzufügen von Normalplasma hingegen normalisieren sich die Werte nicht, im Gegensatz zu einem „normalen“ Faktorenmangel. Da verschiedene aPTT-Reagenzien sehr unterschiedlich auf das Vorhandensein eines Lupusinhibitors reagieren, können bei ein- und demselben Patienten bei Vorhandensein eines solchen Autoantikörpers durch Verwendung verschiedener Reagenzien unterschiedliche aPTT-Zeiten gemessen werden (Klinge et al. 2004).

Die Bezeichnung „Lupusantikoagulans“ für diese Art von Antiphospholipid-Antikörpern ist irreführend, da trotz der oben beschriebenen Funktionsmechanismen ihr Vorhandensein bei Erwachsenen eher mit einer Thromboseneigung als mit einer Blutungsneigung einhergeht. Diese Patienten leiden zudem gehäuft an Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischen Lupus erythematodes. In seltenen Fällen kann es bei Vorhandensein eines Lupusinhibitors zum Vollbild eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms (APS) kommen, welches durch venöse bzw. arterielle Thrombembolien und/oder gehäufte Aborte gekennzeichnet ist (Bermas und Schur 2010). Teilweise wird von einer Thrombosehäufigkeit von 30 – 40% bei Erwachsenen mit Antiphospholipid-Antikörpern ausgegangen (Male et al. 1999). Die genauen pathophysiologischen Vorgänge sind dabei noch nicht geklärt.

Bei Kindern ist diese Symptomatik in den überwiegenden Fällen kaum ausgeprägt. Die Diagnose „Lupusinhibitor“ wird meist zufällig gestellt, zum Beispiel aufgrund einer verlängerten aPTT im Rahmen einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik. Bei

Kindern lassen sich Lupusinhibitoren vor allem nach viralen Infekten der oberen Luftwege beobachten, welche wiederum gehäuft bei Kindern mit Auffälligkeiten im HNO-Bereich wie z.B. adenoider Hyperplasie und entsprechender OP-Indikation auftreten (Klinge et al. 2004). Die Laborpathologien (verlängerte aPTT-Zeit und verminderte Einzelfaktoren) sind dann nur für kurze Zeit vorhanden, in der Regel bleibt die Cardiolipin- oder  $\beta_2$ -Glykoprotein-Antikörpersuche unauffällig. In seltenen Fällen kann es durch einen Faktor II-Mangel zu vorübergehenden Blutungssymptomen kommen. Allerdings ist hierbei umstritten, ob die Lupusinhibitoren an sich für den Faktor II-Mangel verantwortlich sind oder die beiden Auffälligkeiten zufällig zusammen auftreten (Male et al. 1999).

Der Nachweis von Lupusinhibitoren erfolgt durch Mischversuche mit Normalplasma und Phospholipiden oder spezifischere Tests wie dem Dilute Russell Viper Venom Test (DRVVT). Außerdem gibt es spezielle ELISA-Assays für die genaue Bestimmung der Antikörpern gegen Cardiolipin bzw.  $\beta_2$ -Glykoprotein I, welche vor allem beim klassischen APS erhöht sind (siehe auch 1.5.3 „Spezielle Gerinnungstests“, S. 30, und 3.5 „Labormethoden“, S. 41).

### **1.4.3 Thrombozytäre und vaskuläre Gerinnungsstörungen**

Neben den plasmatischen Störungen der Blutgerinnung kann auch eine Störung im Bereich der Thrombozyten oder der Gefäße zu einer erhöhten Blutungsneigung führen.

#### **Thrombozytäre Gerinnungsstörungen**

Aufgrund der zentralen Rolle der Thrombozyten bei der Blutgerinnung kann es bei Störungen der Zahl oder Funktion dieser Zellen (Thrombozytopenie bzw. Thrombozytopathie) zu einer Blutungsneigung kommen.

Angeborene thrombozytäre Gerinnungsstörungen sind selten. Beispiele sind kongenitale Symptom-Komplexe mit Thrombozytopenie wie das Fanconi-Syndrom oder das Wiskott-Aldrich-Syndrom und angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen wie storage-pool diseases oder die Glanzmann Thrombasthenie (Hiller und Riess 2002).

Erworbene Thrombozytopenien können auf Bildungsstörungen im Knochenmark (z.B. bei Leukämien, aplastischer Anämie oder viralen Infektionen) oder auf Umsatzstörungen beruhen. Im Kindesalter ist die Zahl der Blutplättchen vor allem bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura vermindert, einem, meist nach viralem Infekt auftretenden, autoimmunologischen Abbau der Plättchen. Neben anderen Auslösern einer Thrombopenie wie Sepsis, Blutverlust oder Splenomegalie spielt bei Kindern auch das hämolytisch-urämische Syndrom eine Rolle, bei dem durch intravasale Gerinnung die Zahl der Thrombozyten sinkt. Bei normaler Funktionsfähigkeit der Plättchen treten Blutungen jedoch erst bei Werten unter 30.000/ $\mu$ l auf.

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen sind vor allem medikamentös bedingt, z.B. durch Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Einnahme von Acetylsalicylsäure. Daneben führen Leberfunktionsstörungen, eine Hypothyreose oder Vitamin-Mangelzustände zu Thrombozytopathien.

### **Vaskuläre Gerinnungsstörungen**

Angeborene vaskuläre Blutungsneigungen wie Morbus Osler, das kavernöse Riesenhäangiom (Kasabach-Merritt) oder Bindegewebserkrankungen sind sehr selten und beruhen in der Regel auf strukturellen Gefäßwanddefekten oder einer vermehrten Gefäßfragilität.

Erworbene Vasopathien treten häufiger auf und sind meist Folge entzündlicher oder immunologischer Veränderungen der Gefäßwand. Die Blutungssymptome sind, wie bei thrombozytären Gerinnungsstörungen, überwiegend petechiale Hautblutungen (Hiller und Riess 2002).

Bei der Purpura Schönlein-Henoch aus der Gruppe der Immunvaskulitiden sind durch eine hypererge Reaktion unter anderem auf Erreger wie  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken die Kapillaren und kleinen Arteriolen entzündlich verändert. Die dadurch erhöhte Gefäßpermeabilität führt zu Blutungen ins Gewebe und Gelenkschwellungen.

#### 1.4.4 Zusammenfassung

Die häufigsten Hämostasestörungen mit Blutungsneigung sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

Tab. 8: Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung (nach Pfanner et al. 2007)

Erkrankung	Häufigkeit in der Bevölkerung	typische klinische Symptome	mögliche Labortests
Thrombozytenfunktionsstörungen (medikamenteninduziert, organassoziiert, angeboren)	3 – 4 %	Schleimhautblutungen (ähnlich dem vWS)	PFA-100
von-Willebrand-Syndrom (vWS) Typ 1 Typ 2 Typ 3	1 – 2 % davon 70% davon 20–30% davon 1-10%	Schleimhautblutungen	PFA-100 Ristocetin-Kofaktor-Aktivität, vWF:AG Faktor VIII aPTT
Hämophilie A	1:5.000 männliche Geburten	Gelenkblutung	aPTT Quick
Hämophilie B	1:30.000 männliche Geburten	Gelenkblutung	aPTT Quick

Große klinische Studien zu Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen im Kindesalter fehlen, da geringe Fallzahlen und ethische Bedenken die Durchführung erschweren.

In Bezug auf das Alter bei Manifestation einer Blutungsneigung ist die Art und der Schweregrad der Erkrankung ausschlaggebend. Schwere angeborene Gerinnungsstörungen können bereits bei Neugeborenen durch das Auftreten von Kephalhämatomen, subgaleatischen oder intrazerebralen Blutungen klinisch auffallen. Spätestens im Kleinkindalter treten relevante Koagulopathien dann durch vermehrte Hämatome, Schleimhaut- und Weichteilblutungen in Erscheinung (Kurnik 2004).



## **1.5 Hämostaseologische Labordiagnostik**

### **1.5.1 Allgemeines zur hämostaseologischen Labordiagnostik**

Die weite und rasche Verfügbarkeit von hämostaseologischen Labortests birgt gleichzeitig Chancen und Risiken. Im Idealfall wird eine laborchemische Gerinnungsuntersuchung zur Beantwortung einer konkreten Frage angefordert. Die Qualität der Antwort hängt dann von der Genauigkeit der Frage und der Eignung des Labortests für diese Fragestellung ab. Sensitivität, Spezifität sowie der negativ und positiv prädiktive Wert spielen hierbei eine wichtige Rolle.

Labortests bei Gerinnungsstörungen sind allgemeinen Einschränkungen unterworfen: Als Normwerte sind meist Werte innerhalb von zwei Standardabweichungen über bzw. unter dem Mittelwert definiert. Das heißt, dass durch diese Definition auch 2,5% der Normalbevölkerung scheinbar abnorme Resultate haben (Chee und Greaves 2003). Hinzu kommt, dass viele Gerinnungsstörungen eine niedrige Prävalenz aufweisen. Unselektives Screening auf eine Krankheit mit niedriger Prävalenz resultiert in einem schlechten positiv prädiktiven Wert und vielen falsch positiven Ergebnissen. Laut Eckman et al. liegt die Prävalenz einer signifikanten kongenitalen Gerinnungsstörung in einer unselektierten Patientenmenge bei 17 pro 100.000 Männern bzw. bei 5 pro 100.000 Frauen (Eckman et al. 2003). Es ist demnach für die Aussagekraft des Ergebnisses wichtig, ob der Test bei einem klinisch Gesunden durchgeführt wird, um das Gerinnungssystem routinemäßig zu überprüfen, oder ob der Patient bereits an einer klinisch auffällig gewordenen Blutungsneigung leidet.

Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die am häufigsten verwendeten laborchemischen Gerinnungstests vorgestellt:

### **1.5.2 Quick, aPTT und Thrombozytenuntersuchungen**

Als Globaltests der Blutgerinnung werden die Prothrombinzeit (Quick) und die aktivierte partielle Thrombinzeit (aPTT) bezeichnet. Mit ihnen kann fast die gesamte plasmatische Gerinnung erfasst werden. Entwickelt und validiert sind diese Tests zur Überwachung einer Antikoagulation mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten. Sie sind fast überall verfügbar und aufgrund von Sensitivität und Spezifität zum Screening auf die meisten schweren Einzelfaktorenmängel geeignet.

Der **Quick-Test**, auch Prothrombin- oder Thromboplastinzeit genannt, ist der wohl bekannteste Labortest der Blutgerinnung. Er erfasst global die Aktivitäten der Faktoren II, V, VII und X sowie zusätzlich das Fibrinogen-System. Die zu beurteilende Citratblutprobe wird mit Gewebethromboplastin (Quickreagens) inkubiert und die Gerinnung anschließend durch Zugabe von Calcium gestartet. Die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels wird mit Hilfe einer Bezugskurve in eine Prozentangabe umgerechnet (Quick-Normwert 70%-100%). Aufgrund der Erfassung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII und X eignet sich der Quick-Test für die Überwachung einer Therapie mit Vitamin-K-Inhibitoren (Cumarinen). Dazu wird der Prozentwert mittels International Standardized Ratio (INR) verglichen.

Die **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)** erfasst vor allem die Aktivitäten der Faktoren VIII, IX, XI und XII, aber auch der Faktoren V, X und des Fibrinogens. Im Testansatz werden das Patientenplasma (Citratblutprobe) und ein aPTT-Reagens vermischt. Das Reagens enthält einen Aktivator, welcher nach Zugabe von Calcium die Faktoren IX und X aktiviert. Außerdem muss ein Phospholipid vorhanden sein, welches die negativ geladenen Oberflächen der Plättchen ersetzt und die nachfolgenden Reaktionen ermöglicht. Die Zeit bis zur Bildung des Gerinnsels wird in Sekunden angegeben und beträgt je nach verwendetem Reagens 30 bis 45 Sekunden. Die aPTT kann unter anderem zur Überwachung einer Heparintherapie oder bei Verdacht auf eine Hämophilie bestimmt werden.

Durch den Quick-Test wird demnach der extrinsische (Faktor VII und Gewebefaktor) und durch die aPTT der intrinsische Weg der Blutgerinnung (Faktoren VIII, IX, XI und XII) gemessen. Beide Tests erfassen die Faktoren der gemeinsamen Endstrecke I, II, V und X. Allerdings wird weder durch den Quick-Test noch durch die aPTT die Aktivität des Faktor XIII bestimmt, der jedoch eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung spielt (siehe 1.3 „Hämostase“, S. 8).

Abbildung 2 (S. 29) verdeutlicht die durch die Globaltests gemessenen Bestandteile des hämostatischen Systems.

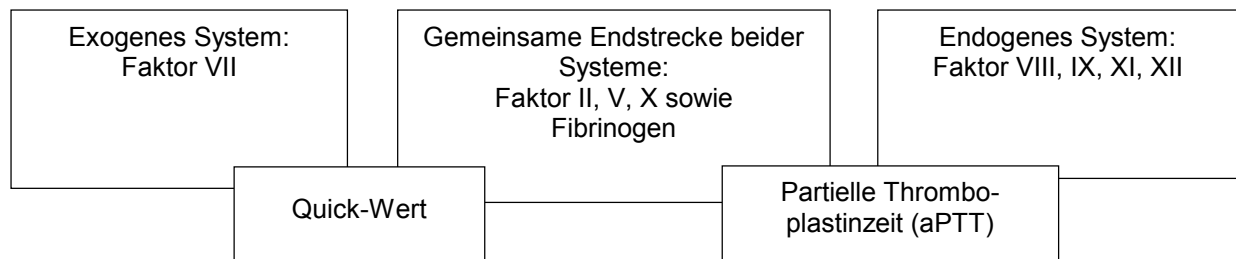


Abb. 2: Bezug von Quick- und aPTT-Wert zu Gerinnungsfaktoren (nach Silbernagl und Lang 2005)

### Thrombozytenuntersuchungen

Die elektronisch ermittelte **Thrombozytenzahl** aus EDTA-Blut (Normwert in dieser Studie 250.000 – 440.000/ $\mu$ l) ist ein technisch stabiles Verfahren, das fast überall verfügbar ist. Blutungen treten meist erst bei Werten unter 30.000/ $\mu$ l auf. Es ist jedoch zu beachten, dass Thrombozytenfunktionsstörungen mit normaler Plättchenzahl und Plättchenform bei der reinen Ermittlung der Thrombozytenzahl nicht erfasst werden. Bei sehr niedrigen Plättchenzahlen oder anderen Auffälligkeiten kann eine mikroskopische Beurteilung eines Blutausstriches weiterhelfen um z.B. die beim Bernard-Soulier-Syndrom auftretenden Riesenthrombozyten nachzuweisen.

Die **Blutungszeit in vivo (BZ)** war lange Zeit der klassische Screeningtest der Thrombozytenfunktion und wird in manchen Kliniken auch heute noch bestimmt. Bei Kindern kommt meist die Methode nach Ivy mit Modifikation nach Mielke zur Anwendung. Dabei wird nach Anlegen einer Blutdruckmanschette ein kleiner Schnitt am Unterarm gesetzt und alle 30 Sekunden das ausfließende Blut entfernt. Sobald der Tupfer keine Rötung mehr aufweist, gilt die Blutungszeit als abgeschlossen (Normwert 4 – 6 min).

Allerdings können viele Variablen wie die Compliance das Ergebnis dieses Tests beeinflussen und die Messergebnisse haben allgemein eine große Schwankungsbreite (Klinge et al. 2004). Eine Blutungsneigung lässt sich durch eine abnorme Blutungszeit nicht sicher feststellen (Harrison 2005). Zudem schließt eine normale Blutungszeit eine Gerinnungsstörung nicht aus, weswegen in unserer Studie auf diesen Test verzichtet wurde.

Um die Plättchenfunktion im Rahmen eines Screenings dennoch bestimmen zu können, gibt es inzwischen neue Laboruntersuchungen. Die verbreitetste ist der **Plättchenfunktionsanalyzer PFA-100®**, mit dem die in-vitro-Blutungszeit bestimmt wird. Das Prinzip der Messung besteht im Ansaugen von Citratblut durch eine mit Kollagen und ADP bzw. Kollagen und Adrenalin (=Epinephrin, EPI) beschichtete Kapillare. Anschließend wird die Zeit bis zum Sistieren des Blutflusses durch Thrombozytenaggregation und –adhäsion gemessen (Verschlusszeit bzw. closure time). Dabei hat sich die PFA-100 als schneller, einfacher und reproduzierbarer Test für die von-Willebrand-Faktor-abhängige Plättchenfunktion erwiesen. Zudem war sie in einigen Studien im Vergleich zur Blutungszeit eine sensitivere und spezifischere Methode zur Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms (Sadler et al. 2000, Kleinschmidt et al. 2002). In Bezug auf Thrombozytopathien allgemein liegen jedoch Sensitivität und Spezifität in einigen vergleichenden Studien unter 80% (Bidlemaier et al. 2007). Die PFA-100 sollte deswegen ebenso wenig wie die aPTT als unspezifisches Screeninginstrument für Gerinnungsstörungen eingesetzt werden (Roschitz et al. 2007).

### **1.5.3 Spezielle Gerinnungstests**

#### **Aktivität der einzelnen plasmatischen Gerinnungsfaktoren**

Zur Feststellung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI und XII wird verdünntes Patientenplasma mit Mangelplasma mit einem bekannten Faktorendefizit vermischt und die aPTT bestimmt. Das Patientenplasma kann, wenn kein Faktorenmangel vorliegt, den Gerinnungsdefekt des Mangelplasmas zu einem gewissen Grad korrigieren, bei einem Faktorenmangel beim Patienten verringert sich dieser Korrektoreffekt. Der Prozentwert der Aktivität der einzelnen Faktoren kann dann an einer Bezugskurve abgelesen werden, die aus einem Plasmapool erstellt wurde. Bei abnormen Ergebnissen und gleichzeitigem Verdacht auf Vorliegen eines Lupusinhibitors sollte zusätzlich mit nicht-Phospholipid-abhängigen Testverfahren gearbeitet werden.

Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X wird ebenfalls unter Zuhilfenahme von Mangelplasma bestimmt, dabei wird anstatt der aPTT der Quick-Wert bestimmt.

## Fibrinogen

Zur Ermittlung des Plasmafibrinogens (Faktor I) wurde in dieser Studie die Methode nach Clauss verwendet. Nach Zugabe einer Thrombinlösung zu verdünntem Patientenplasma im Verhältnis 1:10 wird die Gerinnungszeit gemessen. Da nur das gerinnbare Fibrinogen erfasst wird, kann eine moderate Hypofibrinogenämie damit diagnostiziert werden, eine Dysfibrinogenämie jedoch nicht. Auch ist das Fibrinogen als Akutphaseprotein unter gewissen Umständen z.B. bei Entzündungen oder nach einem Trauma erhöht. Ein kongenitaler schwerer Mangel an Fibrinogen dagegen ist extrem selten (Cobas 2001).

## Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms

Um ein von-Willebrand-Syndrom festzustellen, wird eine Kombination verschiedener Labortests verwendet (siehe auch 1.4.1 „Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen“, S. 16).

Neben der Faktor VIII-Aktivität spielt das **vWF-Antigen** (VWF:AG) als Maß der vWF-Konzentration eine Rolle (Kleinschmidt et al. 2002). Zur Bestimmung wird ein immunologischer Testansatz mit polyklonalen Antikörpern verwendet. Faktoren wie Blutgruppe, Alter und ethnische Zugehörigkeit eines Patienten beeinflussen den vWF-Spiegel, so dass er auch bei Gesunden in einem Bereich von 40% bis 240% schwanken kann (Sadler et al. 2000). Zudem verhält sich der vWF wie ein Akutphaseprotein und steigt z.B. unter dem Stress einer Blutabnahme, nach Operationen oder bei Fieber an (Bergmann 2003). In der vorliegenden Studie kam zusätzlich zur Messung des vWF-Antigens ein Latextest zum Nachweis der **vWF-Aktivität** zum Einsatz, wobei beide Ergebnisse in Prozent angegeben wurden.

Ein weiterer wichtiger Test bei der Diagnostik des vWS ist die **Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (Risto-CoF)**. Ristocetin, ein Vancomycin-Analogon, bindet sowohl an den von-Willebrand-Faktor als auch an den thrombozytären Glykoprotein-Rezeptor GP Ib und erhöht deren Affinität zueinander. Die vom vWF vermittelte Adhäsion der Thrombozyten an das Subendothel und die Plättchenagglutination werden somit begünstigt. Dabei entspricht die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität normalerweise dem vWF-Antigen und das Ergebnis spiegelt die Funktionsfähigkeit des vWF wider (Kleinschmidt et al. 2002). Trotz seines Status als Goldstandard ist dieser Test wenig reproduzierbar und die Ergebnisse schwanken bei der Bestimmung in verschiedenen Labors (Rodeghiero 2002).

Die **vWF-Kollagenbindungsaktivität (vWF:CBA)** ist ein weiterer Funktionstest des von-Willebrand-Faktors, als ELISA-Test besser reproduzierbar als die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität und besonders sensitiv für hochmolekulare Multimere (Dean et al. 2000). Es handelt sich dabei um einen Zweischnitt-ELISA. Der vWF der Plasmaprobe bindet in einem ersten Schritt an die mit humanem Kollagen beschichtete Testplatte. Anschließend wird ein Anti-vWF-Antikörper zugegeben sowie nach einem Waschschnitt das Substrat. Die bei 450 nm gemessene Farbintensität ist direkt proportional zu der Kollagenbindungsaktivität des vWF.

Zur grundsätzlichen Differenzierung der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms führt man eine **Multimerenanalyse** durch. Durch die Trennung der größenverschiedenen Multimere des vWF mittels Elektrophorese auf Agarose-Gel kann dabei die Verteilung der unterschiedlichen Multimere mit Molekulargewichten von 500 – 20.000 kiloDalton visuell erfasst werden.

Bei der **vWF:FVIII-Bindungskapazität** wird die Affinität des vWF zu Faktor VIII bestimmt und dient zur Unterscheidung zwischen vWS Typ 2N und milder bis mäßiger Hämophilie A (Castaman et al. 2003).

### **Lupusinhibitor**

Bei Verdacht auf das Vorhandensein eines Lupusinhibitors kann ein Mischversuch mit Normalplasma und Phospholipiden durchgeführt werden. Die auffälligen Gerinnungstests (z.B. aPTT oder Quick) werden mit einer 1:1-Mischung von Patientenplasma und Normalplasma wiederholt. Da die meisten Antikörper durch die Beimischung eines Normalplasmas im Verhältnis 1:1 nicht maßgeblich verdünnt werden, kann bei einem erneut abnormen Ergebnis auf das Vorliegen eines Antikörpers geschlossen werden (Zehnder 2010). Zur Bestätigung der Phospholipidabhängigkeit des Antikörpers werden dem Testansatz Phospholipide zugefügt, wodurch dann wieder physiologische Ergebnisse erzielt werden.

In unserem Labor wurde der Dilute Russells Viper Venom Test (DRVVT) sowohl als Screeningtest als auch zur Bestätigung des Vorhandenseins von Lupusinhibitoren verwendet. Hierbei aktiviert der Extrakt des Schlangengifts der Russell Viper den Faktor X in der Plasmaprobe direkt, so dass das Ergebnis nicht durch einen Mangel an vorgeschalteten Gerinnungsfaktoren (u.a. VII, VIII, IX oder XI) beeinflusst wird.

Für den ersten Schritt verwendet man ein Reagens mit niedriger Phospholipidkonzentration, welches dadurch sehr sensibel auf Lupusinhibitoren

reagiert (LAC Screen) und bei Vorhandensein eines Lupusinhibitors eine erhöhte Gerinnungszeit aufweist. Im zweiten Testschritt, dem LAC Confirm, befinden sich mehr Phospholipide im Reagens, so dass die Antikörper neutralisiert werden und sich die Gerinnungszeit wieder verkürzt. Beide Ergebnisse werden jeweils als Verhältnis zum Normalwert dargestellt (Screen Ratio und Confirm Ratio). Die LAC-Ratio zeigt das Verhältnis von Screen Ratio zu Confirm Ratio. Liegt dieser Wert über 2,0, ist der Lupusinhibitor stark vorhanden, unter 1,2 ist der Nachweis negativ.

Eine genauere Bestimmung der Art der Antikörper kann mittels ELISA-Test durchgeführt werden. Auf diese Weise werden die Untergruppen Cardiolipin-IgG und -IgM sowie  $\beta_2$ -Glykoprotein-IgG bzw. -IgM nachgewiesen.

## 2. Studiendesign

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden alle Kinder zwischen einem und 18 Jahren mit einbezogen, die sich im Zeitraum zwischen 15. März 2004 und 24. Mai 2006 im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München mit dem Verdacht auf eine Gerinnungsstörung vorstellten. Die Erhebungen nach gleichlautendem Studienprotokoll im Rahmen einer multizentrischen Studie an den pädiatrischen Gerinnungszentren in Bremen und Duisburg sind noch nicht abgeschlossen.

Einige Kinder waren bereits vor 2004 in der Gerinnungsambulanz untersucht worden, wurden aber erst bei einem Folgebesuch in die Studie aufgenommen. Ziel war es, die Daten von 300 Patienten prospektiv zu erheben.

Ein Teil der Kinder hatte im Rahmen einer präoperativen Diagnostik beim niedergelassenen Haus- oder Kinderarzt eine auffällige Anamnese in Bezug auf eine Blutungsneigung oder pathologische laborchemische Gerinnungstests gezeigt. Alle diese Labortests wären bei den jeweiligen Patienten unter gleichen Umständen auch außerhalb der Studie durchgeführt worden.

Außerdem wurden Kinder miteinbezogen, die aufgrund klinischer Beobachtungen (z.B. perioperative Blutung bei Voroperation oder auffällige Familienanamnese) explizit zur Abklärung einer möglichen Gerinnungsstörung überwiesen wurden. Zusätzlich wurden Patienten der Allgemeinambulanz des Haunerschen Kinderspitals mit berücksichtigt, bei denen der dringende Verdacht auf eine Blutungsneigung auch ohne Studie zu einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik geführt hätte (Tab. 9).

Tab. 9: Einschlusskriterien

Kinder über 1 Jahr bis zum vollendeten 17. Lebensjahr
ambulante Vorstellung in der Gerinnungssprechstunde oder Allgemeinambulanz
präoperativ beim niedergelassenen Arzt aufgefallen durch Anamnese und/oder pathologische laborchemische Gerinnungstests
ODER
überwiesen zur Abklärung einer Gerinnungsstörung ohne geplante Operation
ODER
andere ambulante Patienten mit Verdacht auf eine Gerinnungsstörung



Nicht mit eingeschlossen wurden Kinder unter einem Jahr, stationär aufgenommene Kinder, bei denen Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt werden mussten, andere ambulante Patienten, bei denen eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik ohne diese Studie nicht durchgeführt worden wäre (z. B. keine oder nur leichte Hinweise auf eine Blutungsneigung) sowie alle Kinder, bei denen eine andere, ausführlichere Diagnostik notwendig war (Tab. 10).

Tab. 10: Ausschlusskriterien

Kinder unter einem Jahr
stationäre Kinder
ambulante Kinder mit keinen/geringen Hinweisen auf eine Blutungsneigung
Kinder, bei denen eine andere Diagnostik indiziert war



Aktuelle oder vor kurzem erfolgte Impfungen oder Infekte waren explizit kein Ausschlusskriterium, wenn die Diagnostik auch unabhängig von der Studie wegen besonderer Dringlichkeit zu diesem Zeitpunkt durchgeführt worden wäre. Weitere, gleichzeitig durchgeführte Labortests der Patienten z.B. im Rahmen eines Thrombophiliescreenings wurden bei der Auswertung nicht beachtet.

Studienort waren die Allgemein- und die Gerinnungsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München. Alle Untersuchungen wurden von Ärzten der beiden Ambulanzen durchgeführt und richteten sich nach dem seit Jahren standardisierten Vorgehen der Abteilung für Pädiatrische Hämostaseologie.

Mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Abb. 3, S. 36/37) wurde die Eigen- und Familienanamnese des Patienten erhoben.

Abklärung von angeborenen oder erworbenen  
Gerinnungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen  
(aPTT-Studie)

**ERSTVORSTELLUNG**

Name, Geburtsdatum	I	Überwiesen von _____ (Kinder-/Hausarzt)
		<input type="checkbox"/> kommt von selbst <input type="checkbox"/> Abklärung von uns veranlasst
		Datum: _____ Uhrzeit: _____
		Ambulanzärztin/arzt

**Vorstellungsgrund** \_\_\_\_\_

**Bekannte Grunderkrankung** (z.B. Asthma, Colitis, Krampfleiden) \_\_\_\_\_

**Voruntersuchungen** bitte ggfs. Befunde in Kopie! Datum: \_\_\_\_\_

- |  |            |                         |                             |                               |
|--|------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> aPTT-Verlängerung       | Sek: _____ | mehrfach kontrolliert ? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| <input type="checkbox"/> Quick-Erniedrigung      | %: _____   |                         | <input type="checkbox"/>    | keine Voruntersuchungen       |
| <input type="checkbox"/> andere Auffälligkeiten: | _____      |                         |                             |                               |

**Blutung bei Voroperationen** ☐ ja (bitte beschreiben) ☐ nein (bitte Vor-OP angeben) ☐ keine OP

**Hämatome häufiger als normal?** ☐ ja (bitte beschreiben mit Lokalisation, z.B. oberhalb des Knies)  
☐ nein

**Nasenbluten häufiger als normal?** ☐ ja (bitte beschreiben: Häufigkeit, Dauer, Tamponade?) ☐ nein  
☐ spontan ☐ bekannte Allergie ☐ schon abgeklärt bei HNO

**Probleme beim Zahnwechsel?** ☐ ja (bitte beschreiben) ☐ nein ☐ bislang kein Zahnwechsel

**Periodenblutung** ☐ ja (bitte Dauer und Stärke angeben) ☐ keine Periodenblutung

**Blut im Urin** ☐ ja (mikro / makro) Datum: \_\_\_\_\_ ☐ nein

Bitte Arztbrief in Kopie an Gerinnung !

**Blut im Stuhl**☐ ja (okkult / makro) Datum: \_\_\_\_\_☐ nein**Impfungen?**☐ ja (STIKO / anders)☐ ja, in den letzten 4 Wochen: \_\_\_\_\_☐ nein**Infektionen** in den letzten 4 Wochen?☐ ja, und zwar: \_\_\_\_\_ / aktuell☐ nein**Medikamente** in den letzten 4 Wochen?☐ ja (bitte beschreiben, bis wann? Aspirin, Valproat, Pille etc. abfragen!)☐ nein

---

**Familienanamnese:**

CAVE: explizit nach Hämophilie / Bluter-Krankheit, Willebrand, Schlaganfall, Thrombose, Gefäßerkrankung etc. fragen!

**Gerinnungsstörungen in der Familie bekannt?**☐ ja (Diagnose, Verwandtschaftsgrad, ggfs Behandler) \_\_\_\_\_☐ nein**Leidet ein Familienmitglied an einer klinischen Blutungsneigung** (s. Seite 1)?☐ ja (bitte beschreiben, z.B. auch Blutung der Mutter bei Geburt von Kindern, Menstruationsprobleme?) ☐ nein

---

**Körperliche Untersuchung:**

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Hämatome: ☐ nein ☐ ja: \_\_\_\_\_Petechien: ☐ nein ☐ ja: \_\_\_\_\_Exanthem o.ä.: ☐ nein ☐ ja: \_\_\_\_\_Verletzungen: ☐ nein ☐ ja: \_\_\_\_\_HNO: ☐ oB ☐ auffällig: \_\_\_\_\_Lymphknoten: ☐ oB ☐ auffällig: \_\_\_\_\_Abdomen: ☐ oB ☐ auffällig: \_\_\_\_\_Pulmo/Cor: ☐ oB ☐ auffällig: \_\_\_\_\_Sonstiges: ☐ oB ☐ auffällig: \_\_\_\_\_

---

**Unterschrift Arzt**Abteilung Hämostaseologie – Fragen an Dr. Bidlingmaier (70-9395)  
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital

Abb. 3: Standardisierter Anamnesefragebogen

Die standardisierte laborchemische Untersuchung bestand bei einem Großteil der Patienten aus folgenden Parametern:

Tab. 11: Bestimmte Laborparameter

Parameter (Einheit)
Leukozytenzahl ( $\times 10^9/l$ ), Erythrozytenzahl ( $\times 10^6/\mu l$ ), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%), MCH (pg/Erythrozyt), MCV (fl)
Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/l$ ), aPTT (sec), Quick (%), Fibrinogen (g/l)
Faktor VIII:C (%), Faktor VIII-Bindungskapazität (%), Faktor IX (%), Faktor XI (%), Faktor XII (%), Faktor XIII (%), vWF (%), vWF-Multimere (normales Muster vorhanden/nicht vorhanden), vWF-CBA (%), vWF:AG (%), vWF:RistoCoF (%), PFA100-Epinephrin (sec), PFA100-ADP (sec)
Lupusinhibitor (Ratio), Cardiolipin-IgM (U/l), Cardiolipin-IgG (U/l), Glykoprotein-IgG-AK (U/l), Glykoprotein-IgM-AK (U/l)
GOT (U/l), GPT (U/l), $\gamma$ -GT (U/l), AP (U/l)

Bei einigen Kindern konnten aus verschiedenen Gründen, z.B. um den Blutverlust gering zu halten oder aufgrund der schlechten Venenverhältnisse, nicht alle Werte bestimmt werden, so dass es bei Studienabschluss pro Parameter eine unterschiedliche Zahl an Ergebnissen gab.

Die Diagnose eines Lupusinhibitors wurde dann gestellt, wenn bei einem Kind mindestens eine aPTT-Verlängerung bekannt war und entweder mindestens zwei der Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI und XII erniedrigt waren und/oder sich erhöhte Cardiolipin- oder  $\beta_2$ -Glykoprotein-Antikörper nachweisen ließen und/oder die LAC hochnormal oder erhöht war. Gleichzeitig durfte die Eigenanamnese des Kindes nicht auf eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung hinweisen.

Die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms Typ 1 erforderte entweder eine Erniedrigung des Faktors VIII, des von-Willebrand-Faktors, des Ristocetin-Kofaktors oder eine auffällige Multimeren-Analyse. Die Diagnose „Grauzone“ erhielten Kinder, bei denen ein von-Willebrand-Syndrom nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden konnte (z.B. Hämatomneigung beim Kind ohne auffällige Familienanamnese oder Vorkommen des von-Willebrand-Syndroms bei Verwandten, aber keine klinischen Auffälligkeiten beim Kind).

Die Diagnose-abhängig ausgesprochenen Therapieempfehlungen unterschieden sich nicht von den bisher in der Gerinnungsambulanz angewandten. Es wurde für jedes Kind eine individuelle Therapieempfehlung entsprechend der Gesamtsituation gegeben (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Therapieempfehlungen

anamnestisch Hinweis auf Blutungsneigung	bei Eingriffen im Schleimhautbereich ggf. Tranexamsäure (Cyklokapron®) oral für 3-5 Tage, Überwachung bis zum Ende des OP-Tages
Lupusinhibitor/ vWS Typ1 ohne Blutungsneigung in Anamnese	bei Eingriffen im Schleimhautbereich Tranexamsäure oral für 3-5 Tage, stationäre Überwachung postoperativ
Lupusinhibitor/ vWS Typ 1 mit Blutungsneigung in Anamnese	bei Eingriffen im Schleimhautbereich Tranexamsäure oral für 3-5 Tage, stationäre Überwachung postoperativ; bei Kindern >3 J präoperativ Desmopressin (z.B. Minirin®), bei Nichtansprechen vWF/FVIII-haltiges Konzentrat (z.B. Haemate HS®); bei Kindern <3 J keine präoperative Therapie, sondern vWF/FVIII-haltiges Konzentrat bei Bedarf
vWS Typ 2	bei Eingriffen im Schleimhautbereich Tranexamsäure oral für 3-5 Tage, präoperativ vWF/FVIII-haltiges Konzentrat, stationäre Überwachung postoperativ meist mindestens 5 Tage
Faktorenmängel	Therapie nach Substitutionsplan, stationäre Überwachung für mindestens 7 Tage

Die Befunde der empfohlenen Kontrolluntersuchungen nach normalerweise ein und zwei Jahren wurden – falls wahrgenommen- mit in die Auswertung aufgenommen. Daten nicht wieder vorstellig gewordener Kinder wurden telefonisch erhoben.

Insgesamt flossen also die Ergebnisse von Anamnese und Laboruntersuchungen, die gestellten Diagnosen, Erkenntnisse eventueller Folgeuntersuchungen sowie der weitere klinische Verlauf in Bezug auf perioperative Blutungskomplikationen mit in die Auswertung ein. Alle Daten wurden in der Akte schriftlich festgehalten und nach der Eingabe in eine Computerdatei anonymisiert.

Die bestehenden gesetzlichen Regelungen zum Datenschutz wurden selbstverständlich beachtet. Für die prospektive Erhebung der Daten wurde von dem/der Erziehungsberechtigten des Kindes ein Einverständnis eingeholt, die erhobenen Daten wurden vertraulich behandelt und nach Zusammenstellung in der Studie anonymisiert. Die Studiendurchführung war von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt worden.

## **3. Methoden**

### **3.1. Allgemeine Informationen**

Alle Patienten wurden über den Ablauf der Vorstellungstermine in der Klinik im Rahmen der Studie aufgeklärt. Nach festgelegtem Schema erfolgten anschließend die Anamnese, die körperliche Untersuchung sowie die Blutabnahme. Um die Befragung aller Patienten gleich zu gestalten, wurde der bereits dargestellte standardisierte Fragebogen verwendet (siehe Abb. 3, S. 36/37). Der aufnehmende Arzt fragte den Patienten oder die begleitenden Eltern nach dem genauen Vorstellungsgrund und eventuell vorliegenden Grunderkrankungen. Auffälligkeiten beim Kinder- oder Hausarzt wurden festgehalten, insbesondere, ob Gerinnungsvoruntersuchungen einmalig oder mehrfach durchgeführt worden waren.

### **3.2 Anamneseerhebung**

Zum einen wurde die persönliche Blutungsgeschichte (Eigenanamnese) des Patienten erfragt (Voroperationen, Art der Operationen und eventuelle Blutungen, gehäuftes Auftreten von Hämatomen, Nasenbluten, Probleme beim Zahnwechsel sowie eine verstärkte oder verlängerte Periode). Zusätzlich waren der Impfstatus (kürzlich erfolgte Impfung), vorausgegangene Infektionen und eine Medikamenteneinnahme von Interesse.

Bei der Erhebung der Familienanamnese wurde nach bekannten Gerinnungsstörungen oder einer klinischen Blutungsneigung bei Eltern, Geschwistern und weiteren Verwandten des Patienten gefragt.

### **3.3 Körperliche Untersuchung**

Jedes Kind wurde vom Arzt der Allgemein- oder Gerinnungsambulanz vor der Blutentnahme gründlich untersucht. Größe und Gewicht wurden vermerkt. Besonderes Augenmerk galt Hinweisen auf eine Gerinnungsstörung wie Hämatomen, Petechien oder Schleimhautblutungen. Des weiteren wurden die Haut allgemein, Lunge, Herz, Abdomen und die Hals-Nasen-Ohren-Region beurteilt. Auch auf Verletzungen und vergrößerte Lymphknoten wurde geachtet.

### 3.4 Präanalytische Methoden

Für die Blutentnahme wurden Sarstedt-Röhrchen (Firma Sarstedt AG&Co. Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Bei der Bestimmung des Blutbildes kamen Röhrchen mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) zur Verwendung, bei den restlichen Gerinnungsuntersuchungen Röhrchen mit Natriumcitrat im Mischungsverhältnis 1:10. Für die Untersuchungen der klinischen Chemie wurde das Blut in Lithium-Heparin-Röhrchen aufgefangen.

Alle Blutentnahmen wurden von Ärzten der Gerinnungs- oder Allgemeinambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt.

Auf folgende, für eine korrekte Blutentnahme unerlässliche Punkte wurde dabei geachtet:

- kurze Stauung der Vene (maximal 60 Sekunden)
- Öffnung der Stauung unmittelbar nach möglichst schonender Venenpunktion
- keine Verwendung des ersten Röhrchens für die Gerinnungsanalyse
- sofort vorsichtiges Schwenken des Citratröhrchens
- Einhaltung des korrekten Mischverhältnisses
- zügige Weiterverarbeitung der Probe

### 3.5 Labormethoden

Tab. 13: Thrombozytenuntersuchungen

Art der Untersuchung	Messmethode	verwendetes Reagens, Firma	Normbereich
Thrombozytenzahl	elektronisches Zählverfahren	CBC-Analyzer (Firma Sysmex GmbH Deutschland, Norderstedt)	250.000 – 440.000 / $\mu$ l
Morphologie	mikroskopische Begutachtung eines Blutausstriches	Axiolab (Carl Zeiss AG Deutschland, Oberkochen)	
Plättchenfunktionsanalyse PFA-100® Kollagen-ADP-Verschusszeit, Kollagen-EPI-Verschusszeit	PFA-100® (Firma Dade Behring Marburg GmbH)	Kit Dade PFA Kollagen/ADP bzw. Kollagen/EPI (Firma Dade Behring Marburg GmbH)	Kollagen/ADP: Normwert <110 Sekunden  Kollagen/EPI: Normwert < 143 Sekunden

Tab. 14: Quickwert und Quick-wirksame Einzelfaktoren

Art der Untersuchung	Reagens	Analysator	Normwert
Quick-Wert	Thromborel S (Firma Dade Behring Marburg GmbH)	AMAX CS-190 (Amelung GmbH Lemgo)	70 – 100%
Einzelfaktoren II, V, VII und X (Einstufentest)	Thromboplastin-Reagens: HemosIL RecombiPlasTin  Normalplasma: HemosIL Normal Control  Mangelplasma: HemosIL Factor II bzw. V bzw. VII bzw. X deficient plasma (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	70 – 100%

Tab. 15: aPTT-Wert und aPTT-wirksame Einzelfaktoren

Art der Untersuchung	Reagens	Analysator	Normwert
aPTT	Pathrombin SL (Firma Dade Behring Marburg GmbH)	AMAX CS-190 (Amelung GmbH Lemgo)	30 - 40 Sekunden
Einzelfaktoren VIII, IX, XI, XII (Einstufentest)	1. aPTT-Reagens HemosIL aPTT-SP (liquid)  2. Normalplasma HemosIL Normal Control  3. Mangelplasma: HemosIL Factor VIII bzw. IX bzw. XI bzw. XII deficient plasma (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	Kinder über 1 Jahr:  VIII 70 – 150% IX 70 – 100% XI 70 – 100% XII 70 – 100%



Tab. 16: Faktor XIII und Fibrinogen

Art der Untersuchung	Reagens	Analysator	Normwert
Faktor XIII	Normal- und Mangelplasma (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn)	BCS <sup>®</sup> Siemens (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn)	70 – 130%
Fibrinogen	Methode nach Clauss	Testsubstanz Multifibren U (Dade Behring Marburg GmbH)	Normbereich >160mg/dl

Tab. 17: Lupusinhibitor-Diagnostik

Art der Untersuchung	Reagens und Analysator	Aussagekraft / Messmethode	Normwert
Nachweis des Lupusinhibitors	HemosIL LAC Screen und ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	Phospholipidarmes DRVVT-Reagens	bei Vorhandensein von Lupusinhibitoren Verlängerung der Gerinnungszeit, Screen Ratio >1,2
Bestätigung des Nachweises	HemosIL LAC Confirm und ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	Phospholipid-reiches DRVVT-Reagens	bei Vorhandensein von LI Normalisierung der Gerinnungszeit; normalisierte LAC Ratio (Screen Ratio:Confirm Ratio)  Ratio >2,0: Lupusinhibitor (LI) stark  Ratio 1,5-2,0: LI gemäßigt  Ratio 1,2-1,5: LI schwach  Ratio < 1,2: kein LI
Cardiolipin- IgG und IgM	ELISA-Platten (Phadia GmbH Freiburg)	Auswertung am Tecan-Plattenphotometer	< 11 U/l
β <sub>2</sub> -Glykoprotein-IgG und IgM	ELISA-Platten (Orgentec Diagnostika GmbH Mainz)	Auswertung am Tecan-Plattenphotometer	< 11 U/l

Tab. 18: von-Willebrand-Syndrom-Diagnostik

<b>Art der Untersuchung</b>	<b>Reagens und Analysator</b>	<b>Aussagekraft / Messmethode</b>	<b>Normwert</b>
vWF:AG	HemosIL von Willebrand Factor Antigen Kit und ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	Konzentration des vWF;  Latex-Immunoassay	50 – 150 %
vWF	HemosIL Reagens und ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA)	Aktivität des vWF;  Latex-Immunoassay	50 – 150 %
Ristocetin-Kofaktor-Aktivität	BC von Willebrand-Reagens (Firma Dade Behring Marburg GmbH)	Funktion des vWF	50 - 150 %
vWF-CBA (Kollagenbindungsaktivität)	ELISA-Platte (Firma Haemochrom Diagnostica GmbH, Essen)	Fähigkeit des vWF, an Kollagen und Thrombozyten zu binden	60 – 130%
Multimerenanalyse (Prof. Dr. U. Budde, Hamburg)	Elektrophorese auf Agarose-Gel, Chemiluminiszenz	Auftrennung der verschiedenen großen vWF-Multimere, visuelle Erfassung der Verteilung	vWS Typ 1: alle Multimere in verminderter Konzentration  vWS Typ 3: Multimere höchstens in Spuren nachweisbar  vWS Typ 2A: keine hoch- und mittelmolekularen Multimere  Typ 2B: diese deutlich vermindert
Faktor VIII: Bindungskapazität (Prof. Dr. U. Budde, Hamburg)	ELISA	Fähigkeit der Bindung an Faktor VIII	60 - 170%

## **Weitere Laboruntersuchungen**

Zum Ausschluss einer Hepatopathie wurden bei einigen Patienten zusätzlich Bilirubin, Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT),  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase (Gamma-GT) und Alkalische Phosphatase (AP) im Rahmen der klinischen Chemie untersucht. Kein Kind musste aufgrund von pathologischen Werten von dieser Studie ausgeschlossen werden.

## **3.6 Auswertung**

### **3.6.1 Studienteilnehmer**

Im Zeitraum vom 15.03.2004 bis 24.05.2006 entsprachen 296 Patienten den Einschlusskriterien der Studie. Folgevorstellungen bis zum 1. August 2007 wurden festgehalten.

### **3.6.2 Anruf bzw. Anschreiben**

Nach dem Aktenstudium konnten 245 Eltern telefonisch und 5 schriftlich erreicht werden. Gefragt wurde nach durchgeführten Operationen bzw. dem Grund einer nicht erfolgten Operation. Art der Operation, ungefähres Datum, Dauer des stationären Aufenthaltes und die Anwendung einer präoperativen medikamentösen Blutungsprophylaxe wurden festgehalten. Die Eltern gaben zudem Auskunft über eventuell perioperativ aufgetretene Probleme und sonstige Auffälligkeiten der Kinder im Alltag (Hämatomneigung, rezidivierende Epistaxis o.ä.).

### **3.6.3 Definitionen „Anamnese“, „Klinik“ und „pathologische Diagnose“**

In der vorliegenden Studie wurde die Eigenanamnese eines Kindes dann als auffällig gewertet, wenn mindestens einer der folgenden Punkte von den Eltern bejaht wurde (siehe auch Abb. 3, S. 36/37): Auftreten von Hämatomen ohne adäquates Trauma, perioperative Blutung bei Voroperation, rezidivierendes Nasenbluten, Blut im Stuhl oder Urin, verstärkte Periodenblutung, Zahnfleischbluten bzw. Blutungen beim Zahnwechsel.

Eine positive Familienanamnese lag dann vor, wenn Eltern, Geschwister oder andere Verwandte unter einer bereits diagnostizierten Gerinnungsstörung oder einer klinisch auffälligen Blutungsneigung litten. Familienmitglieder mit Hirninfarkten,

Lungenembolien oder anderen thrombembolischen Krankheitsbildern zählten nicht dazu.

In der körperlichen Untersuchung bei Erstvorstellung wurden Hämatome und Petechien als klinisch auffällig gewertet.

Zu den pathologischen Diagnosen im Sinne von Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigungen wurden folgende Erkrankungen gezählt (siehe Tab. 19):

Tab. 19: Pathologische Diagnosen

alle Formen des von-Willebrand-Syndroms inkl. Grauzone
Hämophilie A und B
einzelne Faktorenmängel (außer Faktor XII-Mangel)
Thrombozytendefekte

Die Diagnosen „Lupusinhibitor“ und „Faktor XII-Mangel“ zählten nicht zu den pathologischen Diagnosen.

### **3.6.4 Verwendete Programme und statistische Methoden**

Bei der Auswertung der in dieser Studie erhobenen Daten kamen folgende Programme zum Einsatz:

Tab. 20: Verwendete Programme

Arbeitsschritt	Programm
Sammlung der Daten	MS Access, Microsoft Deutschland GmbH
Sammlung der Daten + Umsetzung in Abbildungen	Excel 2000, Microsoft Deutschland GmbH
Auswertung in Tabellen und Vierfeldertafeln	Statistiksoftware SAS Version 8.2, Statistical Analysis Systems SAS Corporation Deutschland  unter maßgeblicher Mitarbeit von Frau Carola Lehmann, medizinische Dokumentarin am Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Abteilung Biometrie & EDV

Als statistische Testverfahren kamen der Chi-Quadrat-Test sowie der Fisher-Exact-Test zur Anwendung. Als Signifikanzniveau wurden 5% ( $p = 0,05$ ) festgelegt. Somit

musste die Wahrscheinlichkeit, dass Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen durch Zufall zustande kamen, kleiner als 5% sein, um als statistisch signifikant zu gelten. Alle Angaben wurden in Prozent berechnet und auf die erste Kommastelle gerundet.

Zudem wurden in der Ergebnisbewertung folgende Begriffe der Statistik berechnet:

Tab. 21: Begriffe der Statistik

<b>Ergebnisbewertung</b>	<b>Begriffsbestimmung</b>
Sensitivität (=Empfindlichkeit)	Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich positiven Sachverhalt durch einen positiven Test zu erkennen (Anteil der richtig positiv erkannten Sachverhalte an der Gesamtheit der wirklich positiven Sachverhalte)
positiv prädiktiver Wert	Wahrscheinlichkeit, dass der Sachverhalt wirklich zutrifft wenn der Test positiv ausfällt
Spezifität	Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich negativen Sachverhalt durch einen negativen Test zu erkennen (Anteil der richtig negativ erkannten Sachverhalte an der Gesamtheit der wirklich negativen Sachverhalte)
negativ prädiktiver Wert	Wahrscheinlichkeit, dass der Sachverhalt wirklich nicht zutrifft, wenn der Test negativ ausfällt

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Daten

In diese Studie wurden 296 Patienten prospektiv eingeschlossen. Die Altersspanne der Kinder reichte von 1 Jahr bis 17 Jahre, 60,5% waren männlich und 39,5% weiblich (Verhältnis Jungen zu Mädchen 1,5:1). Der Altersmedian betrug 5 Jahre. Das Durchschnittsalter (Median) der Mädchen lag mit 5 Jahren und 6 Monaten geringfügig höher als das der Jungen mit 5 Jahren und 4 Monaten.

Siebenunddreißig Kinder (12,5%) hatten das dritte Lebensjahr noch nicht vollendet, 184 Kinder (62,2%) waren zwischen drei und sieben Jahren und 75 Kinder (25,3%) zwischen acht und achtzehn Jahren alt (siehe Abb. 4).

**Altersverteilung der Patienten (n=296)**

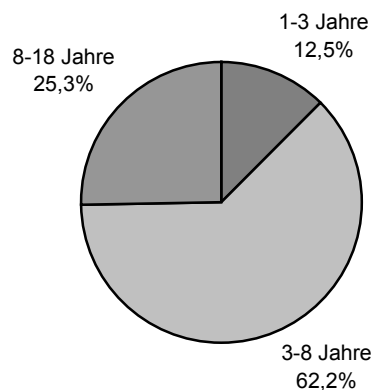


Abb. 4: Altersverteilung der Patienten

### 4.2 Vorstellungsgründe

Im Zuge der standardisierten Anamnese wurde der genaue Grund der Vorstellung bzw. der Überweisung erfragt. Hierbei konnten mehrere Gründe angegeben werden. Die weitaus größte Gruppe der Kinder, nämlich 74,7% (221/296), kam aufgrund von Auffälligkeiten einer hämostaseologischen Labordiagnostik. Davon waren 80,1% (177/221) der Labortests im Rahmen einer Operationsvorbereitung durchgeführt worden. Insgesamt 182 Kinder (61,5% aller Patienten) hatten extern einen

verlängerten aPTT-Wert gezeigt, 23 (7,8%) kamen mit einem erniedrigten Quick-Wert und 16 (5,4%) hatten sonstige gerinnungsrelevante Laborauffälligkeiten.

Bei 94 Kindern (31,8 %) waren eine auffällige Familien- oder Eigenanamnese der Grund der Vorstellung. Unter den Punkt „auffällige Eigenanamnese“ fielen die 50 Kinder (16,9% aller Patienten) mit klinischen Zeichen einer Blutungsneigung in der Eigenanamnese. Achtzehn Kinder (6,1%) hatten während oder nach einer vorausgegangenen Operation vermehrt geblutet und stellten sich deswegen zur weiteren Diagnostik vor. 44 Kinder hatten mindestens einen Angehörigen mit einer hämorrhagischen Diathese oder einer klinischen Blutungsneigung. Bei ihnen sollte das Vorliegen einer familiären Blutgerinnungsstörung überprüft werden.

Das nachfolgende Diagramm (Abb. 5) zeigt eine Aufschlüsselung der Vorstellungsgründe nach Prozentanteilen (die Nennung mehrerer Vorstellungsgründe war möglich).

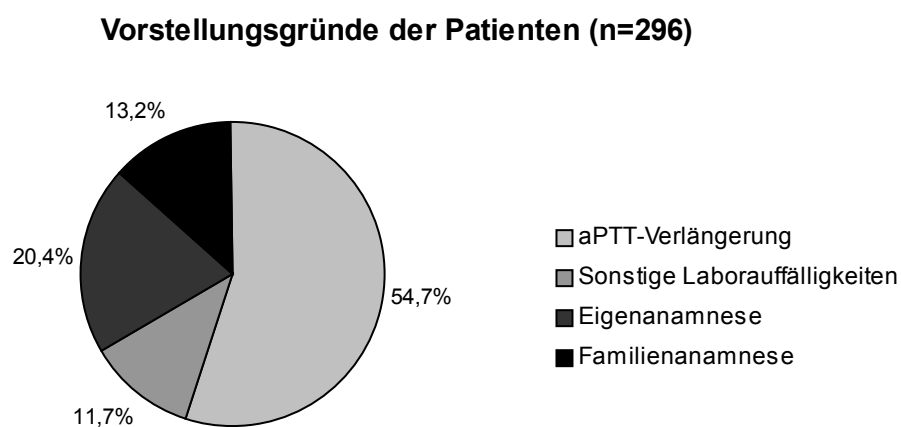


Abb. 5: Vorstellungsgründe der Patienten

Zusammenfassend lassen sich zwei Patientengruppen unterscheiden: auf der einen Seite die Patienten, die sich aufgrund von auffälligen Laboruntersuchungen vorstellten (74,7%), auf der anderen Seite die Patienten, die anamnestisch selbst oder in der Familie Hinweise auf eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung zeigten (37,8%).

## 4.3 Pathologische Laborergebnisse

### 4.3.1 Externe Laboruntersuchungen vor Erstvorstellung

Insgesamt waren 82,8% (245/296) der Kinder auswärts labordiagnostisch voruntersucht worden. Knapp die Hälfte dieser Voruntersuchungen, nämlich 46,5%, wurde nach Angaben der Eltern mehrfach kontrolliert.

198 der 245 auswärts bestimmten aPTT-Werte (80,8%) waren nach den Normwerten des jeweiligen Labors verlängert. Bei 19 Kindern mit normaler und 20 Kindern mit angeblich verlängerter aPTT-Messzeit war den Eltern bei Vorstellung der genaue Wert nicht bekannt oder wurde vom aufnehmenden Arzt nicht verzeichnet. Die übrigen aPTT-Verlängerungen lagen in einem Bereich von 35 bis 88 Sekunden.

In der folgenden Vierfeldertafel (Tabelle 22) ist der Zusammenhang zwischen dem extern bestimmten aPTT-Wert und der Diagnose einer Gerinnungsstörung dargestellt.

Tab. 22: Vierfeldertafel aPTT-Wert extern und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
aPTT-Wert extern verlängert (Row Percent)	47 (23,7%)	151 (76,3%)
aPTT-Wert extern normal (Row Percent)	17 (36,2%)	30 (63,8%)

Dass eine auswärts verlängerte aPTT-Messzeit das Vorliegen einer Gerinnungsstörung nicht mit ausreichender Sicherheit vorhersagen konnte, zeigte der niedrige positiv prädiktive Wert von 23,7% bzw. die Sensitivität von 73,4%. Auch wenn der aPTT-Wert extern normal war, wiesen dennoch über ein Drittel dieser Kinder eine Blutungsneigung auf (negativ prädiktiver Wert 63,8%). Die Spezifität war mit 16,6% ebenfalls sehr gering. Das Ergebnis erwies sich im Chi-Quadrat-Test als statistisch nicht signifikant, die Zufallswahrscheinlichkeit lag mit 8,1% etwas über dem Signifikanzniveau.

Von den auswärts bestimmten Quick-Werten waren nur 31 von 245 (12,7%) erniedrigt. Auch hier wurde die Einstufung als pathologisch durch den Grenzwert des bestimmenden Labors beeinflusst. Fünf Werte über 69% wurden als auffällig bewertet.



Zusammenfassend entfiel also bei den auswärts festgestellten Laborauffälligkeiten der größte Teil (85,5%) auf eine verlängerte aPTT-Messzeit (siehe Abb. 6). Bei 15 Kindern waren beide Globalwerte pathologisch (7,0%), bei 16 nur der Quick-Wert (7,5%).

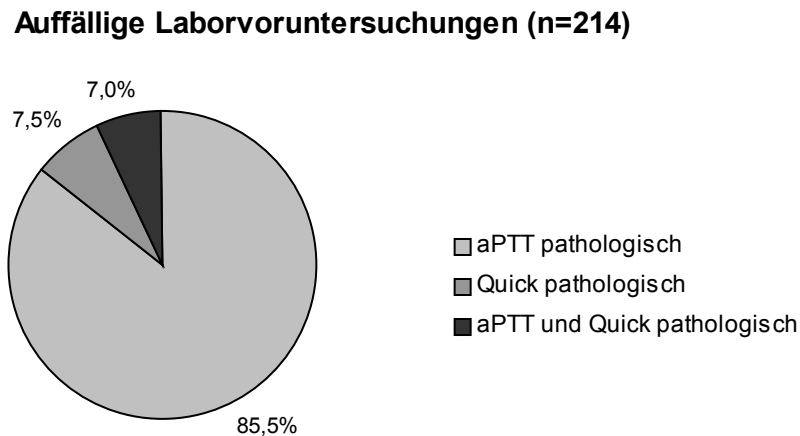


Abb. 6: Auffällige Laborvoruntersuchungen

Bei 21,2% (52/245) der Kinder mit Laborvoruntersuchungen waren zusätzliche Gerinnungstests bereits durch niedergelassene Kollegen durchgeführt worden. So wiesen z.B. 32 Kinder einen erniedrigten Faktor VIII auf. Davon hatten 8 Kinder zusätzlich einen Ristocetin-Kofaktor-Mangel und 3 Kinder einen erniedrigten von-Willebrand-Faktor. Bei 76,9% (40/52) der Kinder war mindestens einer der aPTT-beeinflussenden Faktoren VIII, IX, XI oder XII in der Voruntersuchung erniedrigt. Diese Werte verglichen wir in einem zweiten Schritt mit den Ergebnissen der Laboruntersuchungen in unserem Haus.

#### **4.3.2 Laboruntersuchungen bei Erstvorstellung**

Bei allen Kindern wurde im Rahmen eines kleinen Blutbildes die Thrombozytenzahl bestimmt. Dabei lagen 31 Werte (10,5%) im unteren Normbereich zwischen 150.000/ $\mu$ l und 250.000/ $\mu$ l. Lediglich bei zwei Kindern (0,7%) wurde eine Thrombozytopenie festgestellt (117.000/ $\mu$ l bzw. 106.000/ $\mu$ l). Da solche Plättchenzahlen nur in Ausnahmefällen zu Blutungen führen und häufig infektgetriggert auftreten, wurde bei diesen Patienten die Thrombozytopenie nicht als Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung gewertet.

Ein besonderes Augenmerk lag auf den sogenannten Globaltests der Gerinnung, der aPTT-Messzeit und dem Quick-Wert. Von 296 aPTT-Werten erwiesen sich 119 (40,2%) als über den Grenzwert von 40 Sekunden hinaus verlängert. Die restlichen lagen im Normbereich (58,8%) oder waren labortechnisch nicht bestimmbar (Messfehler, 1,0%) (siehe Abb. 7).

**aPTT-Werte bei Erstvorstellung (n=296)**

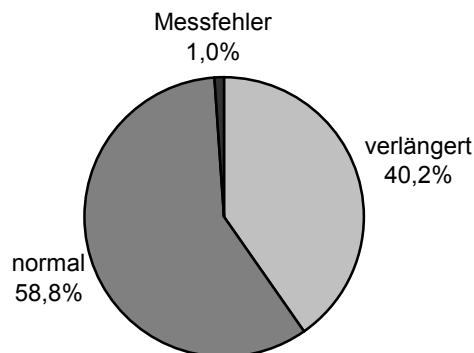


Abb. 7: aPTT-Werte bei Erstvorstellung

Eine verlängerte aPTT-Messzeit zeigte auch bei Bestimmung in unserem Labor einen niedrigen positiv prädiktiven Wert von 26,1% sowie eine geringe Sensitivität von 40,8% in Bezug auf die Diagnose einer Gerinnungsstörung. Aus einem verlängerten aPTT-Wert ließ sich somit nicht sicher auf das Vorliegen einer Blutungsneigung schließen. Etwas höher waren die Werte für Spezifität bzw. negativ prädiktiven Wert mit 59,5% bzw. 74,1%. Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test ergab jedoch eine Zufallswahrscheinlichkeit von  $p=0,97$  (siehe Tab. 23, S. 53).

Tab. 23: Vierfeldertafel aPTT-Wert bei uns und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
aPTT-Wert bei uns verlängert	31	88
(Row Percent)	(26,1%)	(73,9%)
aPTT-Wert bei uns normal	45	129
(Row Percent)	(25,9%)	(74,1%)

Beim Quick-Wert zeigte sich mit 4,1% (12/296) ein weitaus niedrigerer Anteil an pathologischen Ergebnissen. 94,6% der Werte waren normal, 4 Werte konnten labortechnisch nicht bestimmt werden. Bei erniedrigtem Quick-Wert lag der Anteil an Kindern mit Gerinnungsstörung bei 33,3% (4/12). Die Diagnose lautete bei allen 4 Patienten „Faktor VII-Mangel“ mit Faktor VII-Werten von 25%, 31%, 38% bzw. 43%. Von diesen Kindern wurde eines unter nicht genau bekannter medikamentöser Prophylaxe problemlos operiert, die anderen wiesen auch in der telefonischen Nachbefragung nach Erstvorstellung keine erhöhte Blutungsneigung auf. Nur 7 Kinder hatten pathologische Ergebnisse beider Globaltests (2,4%), bei 169 Kindern waren beide normal (57,1%). Die zweitgrößte Gruppe bildeten die Patienten mit verlängertem aPTT-Wert bei normalem Quick-Wert (108/296, 37,8%).

#### **4.3.3 Reproduzierbarkeit der Voruntersuchungsergebnisse**

Wie unter 4.3.1 (S. 50) dargestellt, lag bei insgesamt 80,8% (198/245) der Kinder mit Voruntersuchungen der aPTT-Wert oberhalb des Normbereichs. Bezogen auf diese Kinder konnte die erneute Abnahme bei der Erstvorstellung im Haunerschen Kinderspital die aPTT-Verlängerung bei der Hälfte der Patienten (99/198) bestätigen. 96 aPTT-Werte hatten sich normalisiert (48,5%), 3 konnten nicht bestimmt werden. Im Gegenzug wiesen 12 Kinder mit zuvor normalem aPTT-Wert nach Bestimmung in unserem Labor eine Verlängerung auf (siehe Abb. 8, S. 54).

### Kontrolle der pathologischen aPTT-Vorbefunde (n=198)

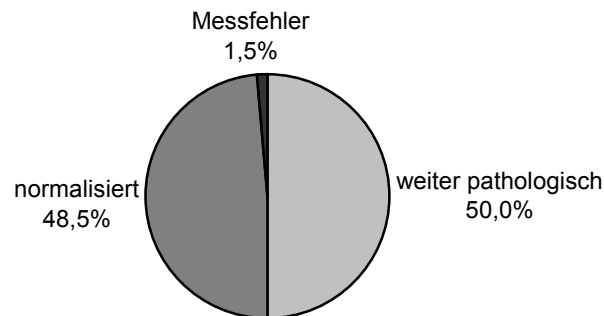


Abb. 8: Kontrolle der pathologischen aPTT-Vorbefunde

Beim Quick-Wert konnten 95,8% (205/214) der normalen und 22,6% (7/31) der pathologischen Vorbefunde bestätigt werden. Die Mehrzahl (24/31, 77,4%) der zuvor erniedrigten Werte hatte sich normalisiert.

#### **4.3.4 Einzelfaktoren bei auffälligen Globalwerten**

Im klinischen Alltag zielen die Messungen von aPTT- und Quick-Wert unter anderem darauf ab, relevante Faktorenmängel aufzudecken, ohne dafür die Gerinnungsfaktoren einzeln bestimmen zu müssen. Bei der Erstvorstellung der Studienpatienten wurden verschiedene Einzelfaktoren zusätzlich bestimmt, welche im Folgenden mit auffälligen Globalwerten in Zusammenhang gebracht werden.

Beim größten Teil der 119 Patienten mit verlängerten aPTT-Werten wurden bei Erstvorstellung die aPTT-beeinflussenden Faktoren VIII, IX, XI und XII bestimmt. Von den 116 Patienten, bei denen alle diese Faktorenwerte vorlagen, waren bei 25 Patienten alle vier Faktoren erniedrigt (21,6%), es gab jedoch auch 6 Patienten (5,2%), bei denen diese Faktoren vollkommen im Normbereich lagen (siehe Abb. 9, S. 55).

**Anteil erniedrigter Faktoren VIII, IX, XI und XII bei verlängerter aPTT  
(n=116)**

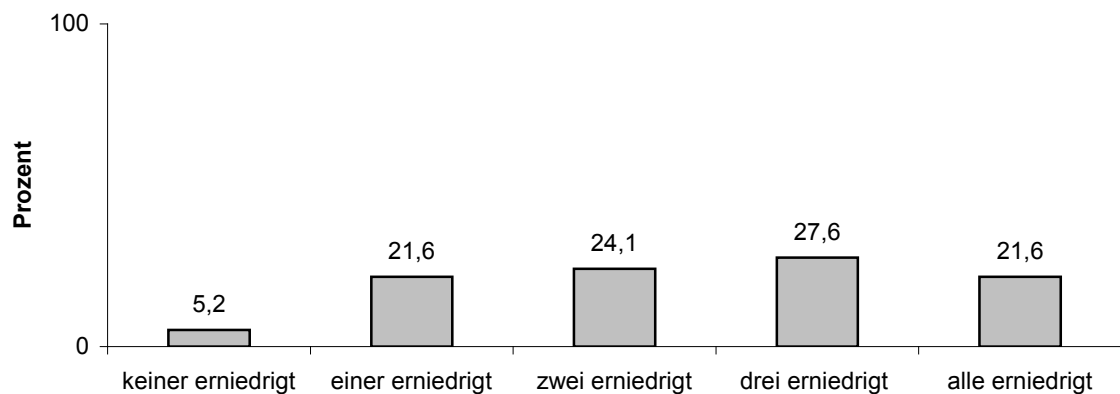


Abb. 9: Anteil erniedrigter Faktoren VIII, IX, XI und XII bei verlängerter aPTT

Die Faktoren lagen dabei teilweise deutlich unterhalb des Normbereiches, insgesamt hatten 62,1% der Patienten mindestens eine Faktorenaktivität unter 60% (siehe Tabelle 24, S. 56).

Die 30 Patienten mit verlängerter aPTT-Messzeit und einem erniedrigten Faktor VIII, IX oder XI hatten dabei nach abschließender Diagnostik zu 16,7% (5/30) ein von Willebrand-Syndrom. Bei 20% (6/30) lag eine Grauzone des vWS vor. Unter den 30 Patienten mit drei erniedrigten Faktoren waren hingegen nur 10% (3/30) mit von Willebrand-Syndrom bzw. 16,7% (5/30) mit vWS-Grauzone. Somit zeigten Kinder mit mehreren erniedrigten Faktoren seltener eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung als Kinder mit nur einem erniedrigten Faktor.

Tab. 24: Einzelfaktoren bei verlängerter aPTT-Messzeit

<b>Einzelfaktoren</b> (Anzahl Bestimmungen bei verlängerter aPTT-Wert)	<b>Aktivität 60-69%</b>	<b>Aktivität 50-59%</b>	<b>Aktivität 2-50%</b>	<b>Anzahl erniedrigt insgesamt</b>	<b>Anzahl normal</b>
F VIII (n=118)	24 20,3%	20 16,9%	33 28,0%	77 65,3%	41 34,7%
F IX (n=116)	36 31,0%	29 25,0%	13 11,2%	78 67,2%	38 32,8%
F XI (n=116)	17 14,6%	12 10,3%	17 14,6%	46 39,7%	70 60,3%
F XII (n=117)	18 15,4%	7 6,0%	51 43,6%	76 65,0%	41 35,0%

Parallel zum aPTT-Wert und den Faktoren VIII, IX, XI und XII ist der Quick-Wert vor allem von der Aktivität der Faktoren II, V, VII und X abhängig. Bei einigen der 22 Patienten, deren Quick-Wert entweder in der Voruntersuchung oder bei Erstvorstellung erniedrigt war, wurden zusätzlich die Quick-beeinflussenden Faktoren untersucht. Dabei erwies sich der Faktor VII am häufigsten als erniedrigt, nämlich bei 13 von 22 Bestimmungen (59,1%). Beim Faktor II waren 10% der Werte erniedrigt (1/10), beim Faktor V 16,7% (2/12) und beim Faktor X 10,5% (2/19).

#### **4.3.5 Einzelfaktoren bei normalen Globalwerten**

Insgesamt waren trotz einer als normal gewerteten aPTT-Messzeit unseres Labors (n=174) bei 106 Patienten einer oder mehrere der Faktoren VIII, IX, XI und XII außerhalb des Normbereichs (60,9%). Auch wenn man nur die Faktoren VIII, IX und XI und Werte unter 60% als pathologisch berücksichtigt, lag der Anteil immerhin noch bei 24,1% (42/174) (siehe Abb. 10, S. 57).

**Anteil erniedrigter Faktoren VIII, IX, XI und XII bei normaler aPTT  
(n=174)**

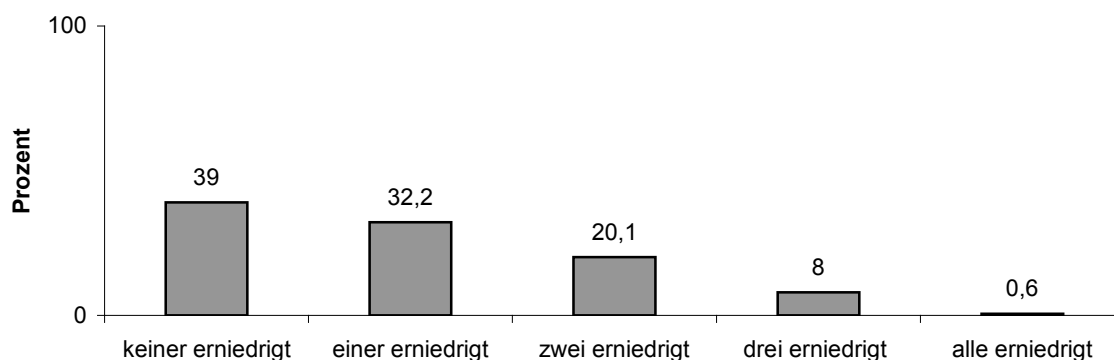


Abb. 10: Anteil erniedrigter Faktoren VIII, IX, XI und XII bei normaler aPTT

Auch hier waren die Faktoren zum Teil deutlich außerhalb des Normbereichs, wenn auch zu einem geringeren Anteil als bei einer auffälligen aPTT-Messzeit (siehe Tab. 25).

Tab. 25: Einzelfaktoren bei normaler aPTT-Messzeit

<b>Einzelfaktoren</b> (Anzahl Bestimmungen bei normalem aPTT-Wert)	<b>Aktivität 60-69%</b>	<b>Aktivität 50-59%</b>	<b>Aktivität 23-50%</b>	<b>Anzahl erniedrigt insgesamt</b>	<b>Anzahl normal</b>
F VIII (n=166)	37	19	13	69	97
davon %	22,3%	11,4%	7,8%	41,6%	58,4%
F IX (n=158)	39	7	2	48	110
davon %	24,7%	4,4%	1,3%	30,4%	69,6%
F XI (n=158)	16	3	2	21	137
davon %	10,1%	1,9%	1,3%	13,3%	86,7%
F XII (n=156)	10	8	16	34	122
davon %	6,4%	5,1%	10,3%	21,8%	78,2%

Parallel zum aPTT-Wert wurden bei 37 Patienten einige oder alle der Quick-beeinflussenden Faktoren zusätzlich bestimmt. Auch hier zeigte sich, dass trotz normaler Quick-Werte die Einzelfaktoren zum Teil erniedrigt waren, jedoch zu einem deutlich niedrigeren Prozentsatz als bei der aPTT-Messzeit und den aPTT-beeinflussenden Faktoren (siehe Abb. 11, S. 58).

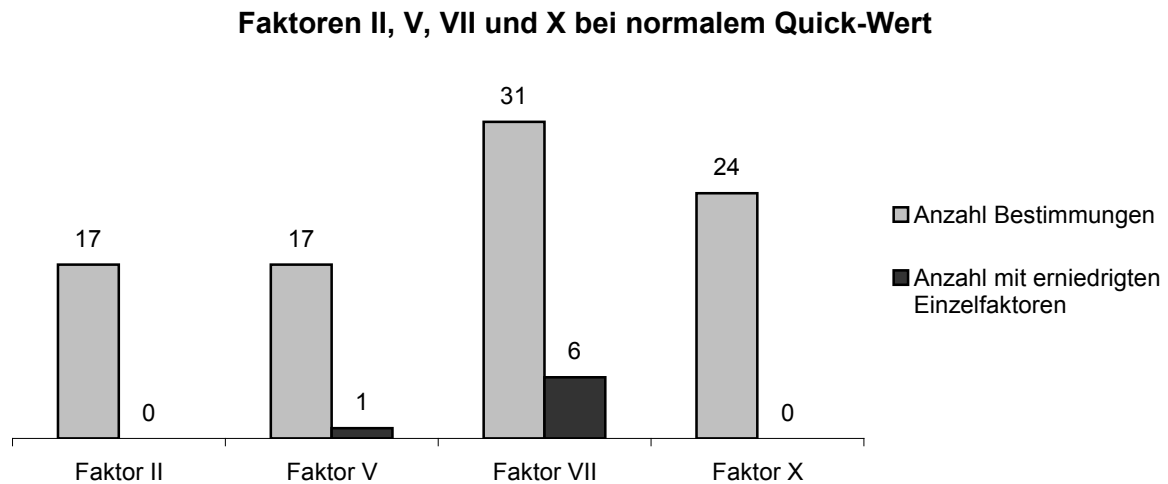


Abb. 11: Faktoren II, V, VII und X bei normalem Quick-Wert

#### **4.3.6 Einfach und mehrfach verlängerte aPTT-Messzeit**

Neben den Laborergebnissen, welche die Patienten von außerhalb mitbrachten, wurden zumindest bei der Erstvorstellung in unserem Haus die Gerinnungsparameter bestimmt. 74 Kinder stellten sich ein zweites, 11 ein drittes Mal vor, so dass sich die Anzahl der bestimmten Laborwerte unterschieden.

Der Anteil an pathologischen Diagnosen (Definition siehe Tabelle 19, S. 46) lag bei Patienten mit einem auswärts verlängerten aPTT-Wert bei 23,7% (47/198), mit einem auffälligen aPTT-Wert bei uns bei 26,1% (31/119).

Tabelle 26 (S. 59) schlüsselt die einzelnen Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung nach der bei uns gemessenen aPTT-Messzeit auf.



Tab. 26: Gerinnungsstörungen und aPTT-Wert bei Erstvorstellung

<b>Gerinnungsstörung</b>	<b>Gesamt</b>	<b>aPTT-Wert verlängert</b>	<b>aPTT-Wert normal</b>
Faktor VII-Mangel	7	0 -	7 100%
Faktor XI-Mangel	1	1 100%	0 -
von-Willebrand-Syndrom	33	13 39,4%	19 57,6%
Grauzone vWS	32	16 50,0%	16 50,0%
Faktor XIII-Mangel	2	0 -	2 100%
Thrombozytenstörung	2	1 50,0%	1 50,0%

Die Unterschiede waren beim Quick-Wert geringer: 32,3% der Kinder mit extern niedrig gemessenem Quick und 33,3% mit bei uns erniedrigtem Quick-Wert litten unter einer Blutungsneigung.

Hatte ein Kind mehrfach auffällige Gerinnungswerte, so erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Diagnose nicht deutlich. Von den 96 Kindern, deren aPTT-Wert sich bei Erstvorstellung in unserem Haus nach vorheriger Verlängerung normalisiert hatte, wiesen 24,0% (23/96) eine klinische Blutungsneigung auf. War der Wert hingegen bei uns nochmals verlängert, so lag der Anteil bei 23,2% (23/99).

Nicht alle Kinder stellten sich ein zweites oder drittes Mal vor, so dass die Anzahl der auszuwertenden Kinder im Verlauf der Vorstellungen abnahm. Zwei Kinder wiesen dreimal eine aPTT-Verlängerung in unserem Labor auf, litten aber unter keiner klinischen Störung der Gerinnung. War die aPTT-Messzeit mindestens zweimal verlängert, hatten 17,6% (3/17) eine pathologische Diagnose, bei zweimaligem

normalem Ergebnis ließ sich jedoch in 33,3% (13/39) trotzdem eine klinische Blutungsneigung diagnostizieren.

#### **4.3.7 Ausmaß der aPTT-Verlängerung**

Es wird diskutiert, inwiefern das Ausmaß einer aPTT-Verlängerung Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung zulässt.

Bei 20 Kindern war nach Angaben der Eltern die extern bestimmte aPTT-Zeit zwar verlängert, einen genauen Wert konnten sie aber nicht angeben. Diese Kinder wurden im folgenden Diagramm (Abb. 12) nicht berücksichtigt. Miteinbezogen wurde der erstbekannte aPTT-Wert, unabhängig davon, ob er extern oder in unserem Labor bestimmt wurde. Insgesamt war bei 42 der 186 Kindern mit genau bekannter aPTT-Verlängerung eine Gerinnungsstörung diagnostizierbar (22,6%), bei normaler aPTT-Messzeit hingegen bei 26 von 90 (28,9%) (siehe Abb. 12).

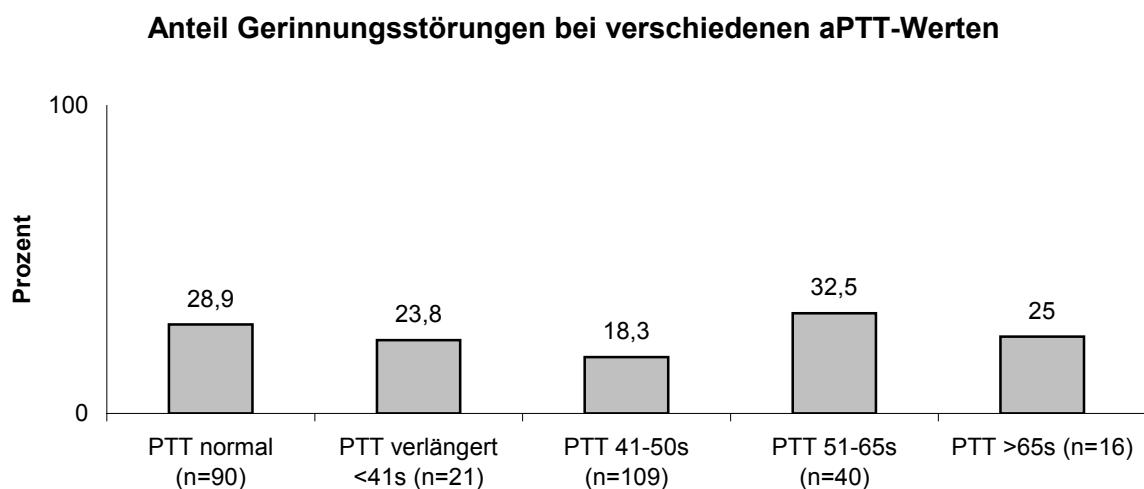


Abb. 12: Anteil Gerinnungsstörungen bei verschiedenen aPTT-Werten

Die Wahrscheinlichkeit einer Gerinnungsstörung nahm also nicht mit dem Ausmaß einer aPTT-Verlängerung zu.

#### **4.3.8 Laborauffälligkeiten nach Infekten**

Unter der Annahme, dass bestimmte gerinnungsbeeinflussende Antikörper wie der Lupusinhibitor vermehrt im Rahmen von Infekten auftreten (siehe auch 1.4.2 „Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen“, S. 22), wurde bei der Erstvorstellung auch nach Infekten im Monat vor der Vorstellung gefragt.

Nach Angaben der Eltern hatten 150 der 296 Kinder (50,7%) kürzlich einen Infekt durchgemacht. Von 12 Kindern erhielten wir keine Angaben, die übrigen waren gesund.

Bei den Kindern mit Infektanamnese waren die externen aPTT-Werte bei 72,3% (109/150) auffällig, bei den gesunden Kindern lediglich in 53%. Die erneute Blutentnahme in unserem Haus konnte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr zeigen: nach einem Infekt war die aPTT-Messzeit bei uns bei 41,3% (62/150) verlängert, ohne Infekt im vergangenen Monat lag die Rate bei 41,0%. Eventuell wurden einige der externen Abnahmen im Infekt durchgeführt und der aPTT-Wert durch einen infektbedingten Lupusinhibitor beeinflusst, der bei der Vorstellung bei uns schon abgeklungen war. Zudem kam in unserem Labor ein Lupus-unempfindliches Reagens zur Anwendung, welches trotz Vorliegen eines Lupusinhibitors vermehrt normale aPTT-Werte zeigt.

Der Quick-Wert lag nach einem Infekt bei 4,0% der Kinder unterhalb des Grenzwertes (6/150), bei gesunden Kindern bei 3,7%.

#### **4.3.9 Laborauffälligkeiten nach Impfung**

Da Impfungen ähnlich wie Infekte das Immunsystem stimulieren und unter anderem zur Bildung von gerinnungsbeeinflussenden Antikörpern führen können, wurden die Eltern auch nach kürzlich erfolgten Impfungen gefragt.

Laut Angaben der Eltern wurden 10 der 296 untersuchten Kindern (3,4%) in den letzten vier Wochen vor Erstvorstellung geimpft. 82,8% (245/296) waren allgemein geimpft, aber nicht in dem Monat vor der Vorstellung, die restlichen 41 hatten keine Impfungen oder machten keine Angaben.

Unter den erst kürzlich Geimpften fanden sich bei Erstvorstellung bei 5 (50,0%) eine verlängerte aPTT-Wert, wohingegen der aPTT-Wert bei den allgemein geimpften Kindern nur in 38,8% verlängert war. Durch eine kürzlich erfolgte Impfung verlängerte sich also in unserem Kollektiv der aPTT-Wert.

#### **4.3.10 Laborauffälligkeiten nach Medikamenteneinnahme**

36,8% (109/296) der Kinder hatten nach Auskunft ihrer Eltern in den letzten vier Wochen vor Erstvorstellung Medikamente eingenommen. Hierunter wurden alle

Arzneimittel inklusive Homöopathika und Vitamine gezählt. Es konnten auch mehrere Medikamente genannt werden. 22 Kinder hatten Antibiotika erhalten, 18 Kinder Wirkstoffe aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie 8 Kinder Antiepileptika. Die restlichen 61 Kinder fielen unter die Kategorie „sonstige Medikation“ ohne bekannten entscheidenden Effekt auf die Blutgerinnung.

Insgesamt waren bei Erstvorstellung 119 von 296 aPTT-Werten verlängert. Bezogen auf die verschiedenen Medikamentengruppen waren die aPTT-Werte bei maximal 45,9% der Kinder mit Medikamenteneinnahme verlängert, ohne Medikation hatten 44,1% der Patienten eine verlängerte aPTT-Messzeit (siehe Abb. 13).

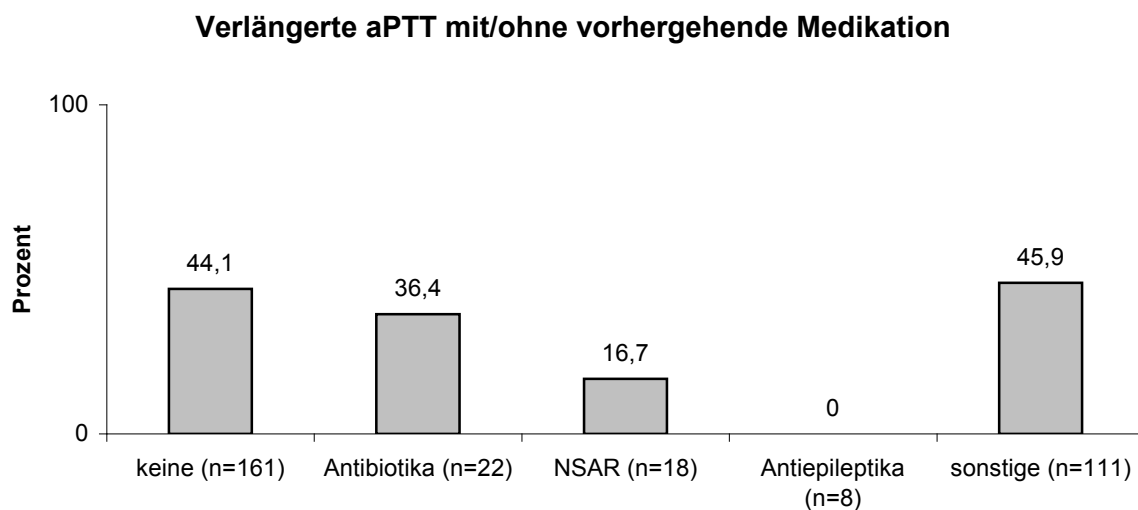


Abb. 13: Verlängerte aPTT-Messzeit mit/ohne vorhergehende Medikation

Parallel dazu lag der Anteil der erniedrigten Quick-Werte nach Antibiotikaeinnahme bei 4,5% (1/22), nach NSAR bei 16,7% (3/18), nach sonstiger Medikation bei 6,3% (7/111) und nach Antiepileptika bei 0%. Kinder ohne vorhergehende Medikation hatten lediglich in 1,9% einen auffälligen Quick-Wert (3/160). Der Quick-Wert wurde also in unserem Kollektiv durch eine Medikamenteneinnahme, vor allem durch NSAR, beeinflusst.

#### **4.3.11 Diagnose Lupusinhibitor**

Die am häufigsten gestellte Diagnose für die Studienteilnehmer lautete „Lupusinhibitor“ (157/296, 53,0%). Die Diagnosekriterien dafür (aPTT-Verlängerung und erniedrigte Faktoren VIII, IX, XI und XII und/oder erhöhte Cardiolipin- oder  $\beta_2$ -Glykoprotein-Antikörper und/oder auffällige LAC-Ratio ohne anamnestische Hinweise auf eine Blutungsneigung) wurden bereits unter Punkt 2. „Studiendesign“ (S. 38) genau dargestellt. Durch ihre Phospholipidabhängigkeit können Lupusantikörper unter anderem den aPTT-Wert beeinflussen, zählen aber nicht zu den Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung (siehe auch 1.4.2 „Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen“, S. 22).

136 Kinder mit Lupusinhibitor kamen mit bereits extern durchgeführten Laboruntersuchungen in unsere Ambulanz, bei 120 (88,2%) von ihnen war die externe aPTT-Messzeit verlängert gewesen. 71 (59,2%) von ihnen hatten auch bei der Erstvorstellung bei uns einen pathologischen Wert, bei 47 hatte sich die aPTT-Messzeit in der Zwischenzeit normalisiert. Bei diesen 47 Patienten war jedoch in den allermeisten Fällen (97,5%) mindestens einer der aPTT-beeinflussenden Faktoren erniedrigt bzw. der Lupusinhibitor-Nachweis auffällig, so dass sich die Diagnose eines Lupusinhibitors ergab.

Bei 27 der 157 Kinder erwies sich die LAC-Ratio als auffällig (17,2%). Da zudem die Bestimmung der verschiedenen Antikörper-Untergruppen wenig Pathologien ergab (Cardiolipin-IgM- und -IgG-Antikörper bei 9 bzw. 13 Kindern erhöht,  $\beta_2$ -Glykoprotein-IgG- und -IgM-Antikörper bei 3 bzw. 12 Patienten) stützte sich die Diagnose bei den meisten Kindern auf einen verlängerten aPTT-Wert und pathologische Spiegel der Einzelfaktoren VIII, IX, XI oder XII. Insgesamt 141 der Kinder mit Lupusinhibitor hatten mindestens einen erniedrigten aPTT-beeinflussenden Faktor (89,8%).

Betrachtet man alle Patienten mit verlängerten aPTT-Werten in externen Voruntersuchungen, so ergab sich bei 60,6% (120/198) die Diagnose eines Lupusinhibitors. Von 119 bei uns verlängerten aPTT-Werten ließen sich sogar 68,9% (82/119) auf einen Lupusinhibitor zurückführen.

46 der 157 Kinder (29,3%) kamen zu einer Kontrolluntersuchung, die meisten im Abstand von 4 bis 36 Monaten (Median 13,5 Monate). Bei 43 davon wurden nochmals aPTT- und andere Laborwerte bestimmt.

War bei einem Kind mit Diagnose Lupusinhibitor die aPTT-Messzeit schon bei der Erstvorstellung normal gewesen, so blieb der Wert in 87,0% (20/23) auch bei der Folgevorstellung unauffällig.

Bei Erstvorstellung verlängerte aPTT-Messzeiten bestätigten sich beim Folgekontakt bei 65,0% (13/20), bei 7 Kindern hatten sie sich normalisiert (35,0%). Der Median des Abstands zwischen Erst- und Zweitvorstellung war bei diesen beiden Gruppen vergleichbar (11 Monate bei den Kindern mit zweimaliger aPTT-Verlängerung versus 14 Monate bei Kindern mit aPTT-Normalisierung). Von den drei Kindern mit dritter Vorstellung und verlängertem ersten aPTT-Wert hatte sich bei einem der Test normalisiert.

## **4.4 Gerinnungsdiagnostik bei geplanten Operationen**

### **4.4.1 Geplante Operationen**

Bei 184 der 296 Studienteilnehmer (62,2%) waren zum Zeitpunkt der Vorstellung eine oder mehrere Operationen geplant. Eingriffe im HNO-Bereich wie Adenotomien, Tonsillektomien und Parazentesen stellten zusammen mit 60,6% mehr als die Hälfte der geplanten Operationen dar, der Rest entfiel auf Zahnoperationen (21,7%), Herniotomien und Orchidopexien (5,9%), Zirkumzisionen (6,3%) und sonstige Operationen (5,5%).

Beim Kinderarzt hatten sich bei diesen Kindern im Zuge einer präoperativen laborchemischen Gerinnungsdiagnostik (aPTT, Quick und eventuell weitere Tests) oder im Rahmen der Erhebung der Familien- und Eigenanamnese Auffälligkeiten ergeben, die zur Überweisung ins Gerinnungszentrum führten. Eine auswärtige Laboruntersuchung wurde bei 177 dieser 184 Kinder (96,2%) durchgeführt. Dabei waren 87,0% der aPTT- und 13,0% der Quick-Werte auffällig.

Im folgenden Diagramm (Abbildung 14, S. 65) werden die Vorstellungsgründe der Kinder mit geplanten Operationen aufgeschlüsselt (die Nennung mehrerer Gründe war möglich):

#### Vorstellungsgründe bei geplanter Operation (n=184)

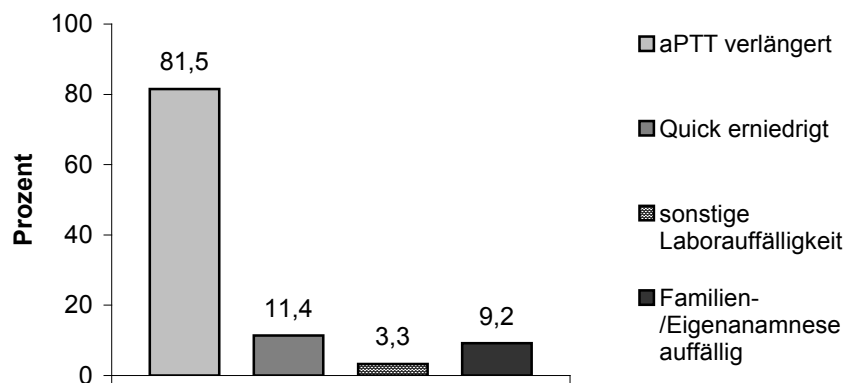


Abb. 14: Vorstellungsgründe bei geplanter Operation

#### 4.4.2 Verlauf bei geplanten Operationen

Nach der Erst- oder Zweitvorstellung in unserem Haus konnten 245 Eltern telefonisch und 5 schriftlich zum weiteren Verlauf befragt werden.

Bei 133 Kindern wurde im Anschluss an die Abklärung bei uns mindestens ein operativer Eingriff vorgenommen. Dabei ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Erfassung der geplanten Eingriffe: Durchgeführt wurden vor allem HNO-Operationen (50 Adenotomien, 23 Tonsillektomien und 23 Parazentesen), 21 zahnärztliche Eingriffe sowie 11 Korrekturen von Hernien bzw. Hodenhochständen und 11 Zirkumzisionen. Teilweise wurden die Operationen kombiniert, zum Beispiel als Adenotomie mit Parazentese oder gleichzeitiger Tonsillektomie. In der folgenden Abbildung 15 (S. 66) sind die verschiedenen Eingriffe einzeln erfasst. Da nicht alle Eltern befragt werden konnten, kann die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Operationen höher liegen.

### Aufschlüsselung der durchgeführten Operationen (n = 153)

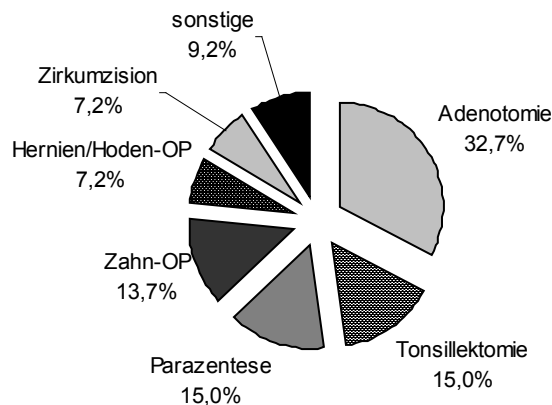


Abb. 15: Aufschlüsselung der durchgeführten Operationen

In der telefonischen Nacherhebung wurde auch nach der Anwendung einer präoperativen Blutungsprophylaxe gefragt. 23 Eltern waren sich nicht sicher, ob ihr Kind eine dementsprechende Medikation erhalten hatte, 27 bejahten die Frage ausdrücklich (22,1% der operierten Kinder). In den meisten Fällen (18/27) waren den Eltern die genauen Wirkstoffe nicht geläufig, vier Kinder erhielten dezidiert Desmopressin (Minirin®), drei Tranexamsäure (Cyklokapron®), je eines vWF/FVIII-haltiges Konzentrat (Haemate HS®) und Faktor IX-Konzentrat. Wenn nach unseren Therapieempfehlungen (siehe Tabelle 12 unter 2. „Studiendesign“, S. 39) agiert worden wäre, müsste die Zahl der Tranexamsäuregaben deutlich höher liegen, da mindestens 90 Kinder mit den Diagnosen Lupusinhibitor oder vWS Typ 1 operiert wurden.

Von 133 Operationen konnten Angaben zur Dauer des stationären Aufenthaltes erhoben werden, 10 Eltern konnten die genaue Tagesanzahl nicht nennen. 30,0% der Eingriffe wurden ambulant durchgeführt (40/133), 15,8% der Kinder blieben über eine Nacht in der Klinik. Länger als 6 Tage waren 16 Patienten (12,0%) stationär und zwar vor allem bei Tonsillektomien (11/16). Bei einem Kind trat trotz einer stationären Überwachung von 7 Tagen am neunten postoperativen Tag eine Nachblutung auf (Kind Nr. 237).



61 Eltern gaben an, dass insgesamt 76 geplante Operationen bei ihren Kindern nicht durchgeführt worden waren. Das Ergebnis der hämostaseologischen Abklärung bei uns war für 15 Patienten der Absagegrund, auch wenn diese Patienten in 73,3% die Diagnose eines Lupusinhibitors aufwiesen (11/15) (siehe Tab. 27).

Tab. 27: Nicht durchgeführte Operationen

<b>Art der geplanten Operation</b>	<b>Absagegrund Gerinnung</b> (15 Kinder)	<b>Absagegrund fehlende Indikation</b> (13 Kinder)	<b>Absagegrund nicht bekannt/ OP noch geplant</b> (33 Kinder)	<b>Absagen gesamt</b>
Adenotomie	10	11	14	35
Tonsillektomie	4	2	7	13
Parazentese	-	2	6	8
Zahnoperation	-	1	2	3
Zirkumzision	2	-	7	9
Herniotomie	-	-	2	2
Sonstige	1	-	5	6
Insgesamt	17	16	43	76

#### **4.4.3 Perioperative Blutungen nach Erstvorstellung**

Insgesamt 153 Operationen wurden bei den Studienteilnehmern telefonisch oder in Folgevorstellungen erfasst. 5 Kinder (4,2%) hatten dabei eine intra- oder postoperative Blutung erlitten.

Die Eltern konnten über die Blutungsereignisse der 5 Patienten zum Teil nur begrenzt Informationen geben. Bei keinem dieser Kinder war nach der Vorstellung in unserem Haus eine Blutungsneigung diagnostiziert worden. Drei wiesen einen Lupusinhibitor auf, die anderen zwei hatten keine nachweisbare Störung der plasmatischen Gerinnung (siehe Tab. 28, S. 68).

Tab. 28: Vorstellung der Kinder mit perioperativer Blutung

	Kind Nr. 161	Kind Nr. 237	Kind Nr. 250	Kind Nr. 264	Kind Nr. 312
<b>Vorstellungs- grund</b>	aPTT-Wert verlängert vor OP	aPTT-Wert verlängert vor OP	aPTT-Wert verlängert vor OP	Familien- anamnese auffällig	aPTT-Wert verlängert vor OP
<b>Art der OP</b>	Zahn- extraktion	TE	AT	AT	Pauken- röhrchen
<b>Art der Nachblutung</b>	„schwere Nachblutung “	Nachblutung am 9. Tag postoperativ	intraoperative Blutung mit Hb-Abfall	Nachblutung am 3.-4. Tag postoperativ	„vermehrt geblutet“
<b>Therapie</b>	nicht bekannt	Re- Operation	Beobachtung	Beobachtung	nicht bekannt
<b>aPTT/Quick bei uns</b>	normal/ normal	verlängert/ normal	verlängert/ normal	normal/ normal	verlängert/ normal
<b>Eigen- anamnese</b>	negativ	negativ	negativ	positiv (Epistaxis)	negativ
<b>Familien- anamnese</b>	positiv (Vater post- operative Blutung)	positiv (Schwester FX-Mangel)	positiv (Mutter postoperative Blutung + Hyper- menorrhoe)	negativ	negativ
<b>Diagnose</b>	Lupus- inhibitor	keine Störung	Lupus- inhibitor	keine Störung	Lupus- inhibitor

Aufgrund der niedrigen Zahl an perioperativen Blutungen kann keine Aussage über die Vorhersagekraft verschiedener Parameter in Bezug auf eine Blutung gemacht werden. Zudem fand eine Vielzahl der geplanten Eingriffen nicht statt, es wurde also nur eine selektierte Patientenanzahl operiert. Von den operierten Patienten erhielten außerdem 22,1% eine medikamentöse Blutungsprophylaxe, bei weiteren 18,9% waren sich die Eltern nicht sicher, ob ihr Kind ein Medikament gegen Blutungen bekommen hatte. Eventuell hätte die Blutungsrate ohne diese Prophylaxe höher gelegen.

## 4.5 Eigenanamnese

Neben Labortests spielt die persönliche Blutungsgeschichte eines Patienten eine sehr wichtige Rolle in der Diagnostik einer möglichen Gerinnungsstörung oder eines erhöhten Risikos für perioperative Blutungen.

Zur Erfassung der Eigenanamnese wurde der Patient bzw. die Eltern mittels standardisiertem Fragebogen (siehe Abbildung 3, S. 36/37) nach folgenden Auffälligkeiten gefragt: perioperative Blutung bei vorausgegangener Operation, vermehrt Nasenbluten oder Hämatome nach Bagatelltraumen, verstärkte Periodenblutung, Zahnfleischbluten bzw. Probleme beim Zahnwechsel und Blut im Urin bzw. Stuhl. Als Patient mit auffälliger oder „positiver“ Eigenanamnese zählte jedes Kind mit mindestens einem der genannten Vorkommnisse (siehe auch 3.6.3 Definitionen „Anamnese“, „Klinik“ und „pathologische Diagnose“, S. 45).

### 4.5.1 *Perioperative Blutung bei vorausgegangener Operation*

Von den insgesamt 296 Kindern wurden 121 (40,9%) schon mindestens einmal vor Erstvorstellung operiert, bei einem Kind wurden keine Angaben gemacht. Dabei stellten Operationen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich wiederum mit 67 Operationen den größten Anteil (55,4%).

Den Eltern zufolge erlitten dabei 28, also 23,1% der operierten Kinder eine perioperative Blutung, bei 7 von ihnen wurde später eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung diagnostiziert (25,0%). Bei den 18 Kindern, die sich dezidiert aufgrund der vorausgegangenen Blutung im Gerinnungszentrum vorstellten, lag der Anteil an diagnostizierten Gerinnungsstörung noch etwas höher bei 27,8%. Es stellten sich unter anderem 9 Kinder vor, die während oder nach einer Adenotomie geblutet hatten. Bei ihnen fand sich ein vergleichsweise hoher Anteil an Koagulopathien von 44,4% (4/9), die sich alle als von-Willebrand-Syndrom oder vWS-Grauzone manifestierten.

Perioperative Blutungen in der Anamnese eines Patienten hatten somit allgemein eine Sensitivität von 25,9% und einen positiv prädiktiven Wert von 25,0% für das Vorliegen einer Gerinnungsstörung. Waren die Kinder ohne Komplikationen operiert worden, litten sie zu 78,5% nicht unter einer Blutungsneigung (negativ prädiktiver Wert), die Spezifität erreichte 77,7%. In der Auswertung nach dem Chi-Quadrat-Test

erreichte das Ergebnis jedoch mit einem p-Wert von 0,70 keine statistische Signifikanz (siehe Tab. 29).

Tab. 29: Vierfeldertafel Blutung bei Voroperation und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
Blutung bei Voroperation (Row Percent)	7 (25,0%)	21 (75,0%)
Unauffällige Voroperation (Row Percent)	20 (21,5%)	73 (78,5%)

#### **4.5.2 Weitere Punkte der Eigenanamnese**

Bei der Erfassung der Eigenanamnese der Kinder wurde nach verschiedenen Zeichen einer möglichen Blutungsneigung gefragt. Mehrfachnennungen waren möglich. Die häufigsten Auffälligkeiten waren vermehrtes Nasenbluten bei 23,3% (69/296) und eine Hämatomneigung auch ohne adäquates Trauma bei 18,6%.

Zwei Eltern der 69 Kinder mit rezidivierender Epistaxis in der Anamnese gaben eine bekannte Allergie als Auslöser an. 12 Kinder waren zur weiteren Abklärung des Nasenblutens bereits beim HNO-Arzt vorstellig geworden, der eine vulnerable Schleimhaut oder einen hyperplastischen Venenplexus (Locus Kieselbachii) als Grund ausgeschlossen hatte. Von diesen Kindern hatten 3 ein von-Willebrand-Syndrom (25%), von den Patienten ohne HNO-Abklärung, aber mit vermehrtem Nasenbluten ergab sich die Diagnose vWS bei 13 von 55 (23,6%).

Die folgende Abbildung 16 (S. 71) betrachtet den Anteil an anamnestischen Auffälligkeiten bei Kindern mit und ohne diagnostizierte Gerinnungsstörung. Da nur 8 der 117 Mädchen zum Punkt Periodenblutung Angaben machten und nur ein Mädchen eine verstärkte Periode angab, wurde dieser Anamnesezeitpunkt nicht in die Berechnungen einbezogen.

### Vorkommen anamnestischer Auffälligkeiten bei Kindern mit/ohne Gerinnungsstörung

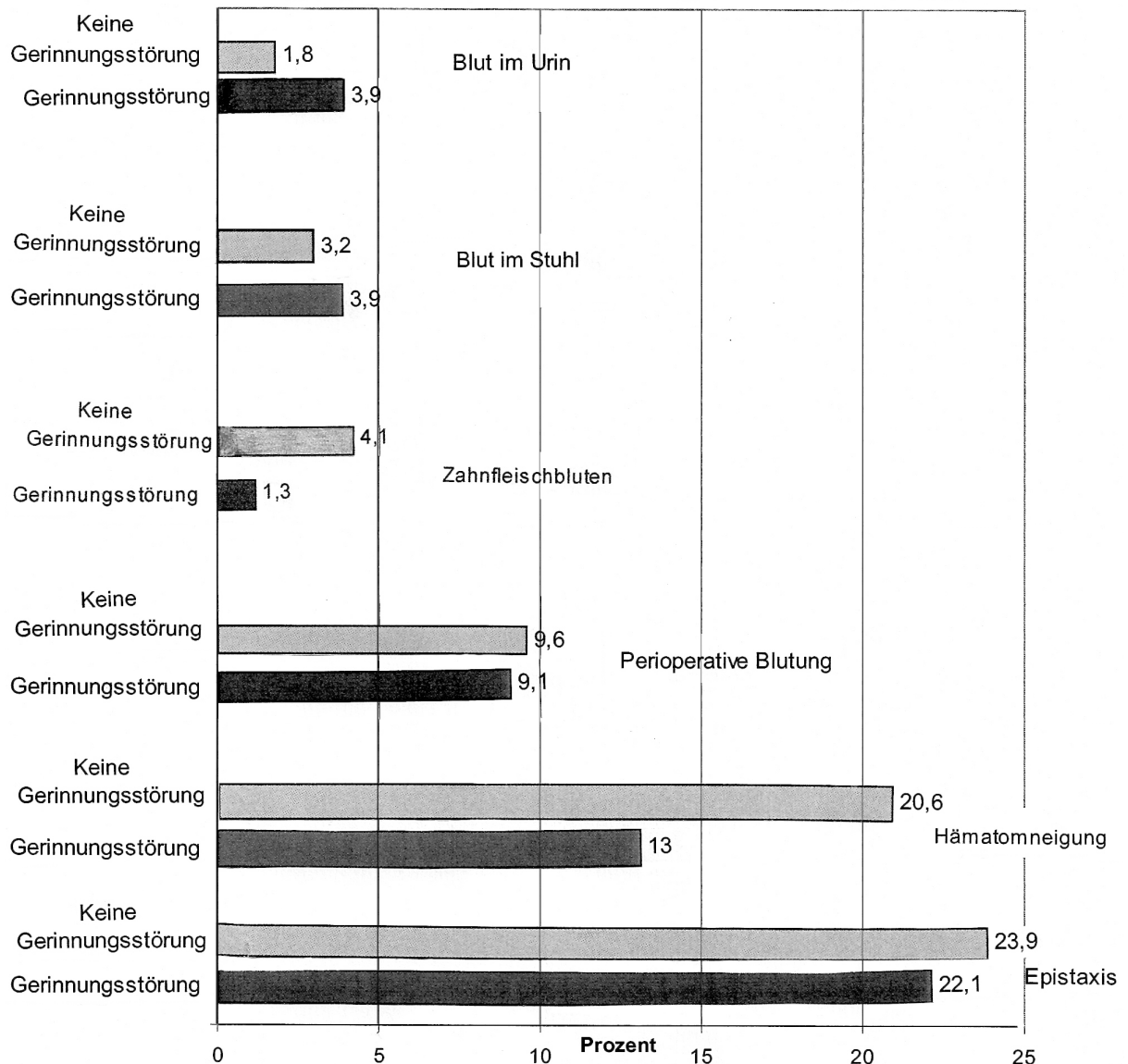


Abb. 16: Vorkommen anamnestischer Auffälligkeiten bei Kindern mit/ohne Gerinnungsstörung

Es ist zudem von Interesse, wie stark ein anamnestischer Hinweis auf eine Blutungsneigung tatsächlich mit einer Gerinnungsstörung zusammenhängt. Die folgende Tabelle 30 (S. 72) verdeutlicht, wie viele Kinder mit einer anamnestischen Auffälligkeit die Diagnose einer Gerinnungsstörung erhielten und wie viele mit dieser Auffälligkeit keine auffällige Diagnose erhielten.

Tab. 30: Blutungssymptome und Anamnese bei Kindern mit/ohne Gerinnungsstörung

<b>Art der Auffälligkeit</b> (Anzahl an Kindern mit verwertbaren Informationen)	<b>Anteil an Kindern</b>	<b>davon Gerinnungsstörung</b>	<b>Diagnose Gerinnungsstörung bei Kindern ohne diese Auffälligkeit</b>
perioperative Blutung bei Voroperation (n=121)	28 / 121 (23,1%)	7 / 28 (25,0%)	20 / 93 (21,5%)
Epistaxis (n=295)	69 / 295 (23,4%)	17 / 69 (24,6%)	60 / 226 (26,5%)
Hämatomneigung (n=291)	55 / 291 (18,9%)	10 (18,2%)	64 / 236 (27,1%)
Zahnfleischbluten o.ä. (n=179)	10 / 179 (5,6%)	1 / 10 (10,0%)	41 / 169 (24,3%)
Blut im Stuhl (n=292)	10 / 292 (3,4%)	3 / 10 (33,3%)	73 / 282 (25,9%)
Blut im Urin (n=293)	7 / 293 (2,4%)	3 / 7 (42,9%)	73 / 286 (25,5%)
verstärkte Periode (n=8)	1 / 8 (12,5%)	0 / 1	3 / 7 (42,9%)
Familienanamnese allgemein auffällig (n=296)	127 / 296 (42,9%)	39 / 127 (30,7%)	38 / 169 (22,5%)
Mutter verstärkte Regelblutung (n=296)	24 / 296 (8,1%)	7 / 24 (29,2%)	70 / 272 (25,7%)

#### **4.5.3 Zusammenhang Eigenanamnese und Diagnose**

Betrachtet man nun die 138 Kinder, bei denen mindestens ein Punkt der Eigenanamnese auffällig war, so konnte bei 31 die Diagnose einer Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung gestellt werden (22,5%). Die Wahrscheinlichkeit einer Blutungsneigung erhöhte sich mit der Anzahl der auffälligen Punkte der Eigenanamnese. So hatten von den Kindern mit nur einer anamnestischen Auffälligkeit 21,5% eine Blutungsneigung (23/107), bei zwei oder mehr Punkten erhöhte sich der

Anteil auf 25,6% (8/31). Allerdings zeigte sich auch bei 29,1% der Patienten ohne Auffälligkeiten in der Eigenanamnese eine Gerinnungsstörung (46/158) (siehe Tab. 31).

Tab. 31: Vierfeldertafel Eigenanamnese und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
Eigenanamnese auffällig (Row Percent)	31 (22,5%)	107 (77,5%)
Eigenanamnese unauffällig (Row Percent)	46 (29,1%)	112 (70,9%)

Die Eigenanamnese allein erreichte eine Sensitivität von 40,3% bei einem positiv prädiktiven Wert von 22,5%. Es konnte also nicht aus einer auffälligen Eigenanamnese allein auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung geschlossen werden. Hatte das Kind keine Auffälligkeiten in der Anamnese, so hatte es zu 70,9% auch keine Gerinnungsstörung. Die Spezifität lag bei 51,1%. Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test erreichte kein signifikantes Ergebnis, die Zufallswahrscheinlichkeit lag bei 19,3%.

## 4.6 Familienanamnese

Bei der Vorstellung wurde auch die Familienanamnese in standardisierter Form erfragt. Hierbei konnten klinisch auffällige Blutungsneigungen bei Verwandten oder bereits diagnostizierte Gerinnungsstörungen in der Familie angegeben werden (z. B. Faktorenmängel oder ein von-Willebrand-Syndrom). Als auffällig oder „positiv“ galt jede Familienanamnese mit mindestens einem Angehörigen mit hämorrhagischer Diathese oder Blutungsneigung (siehe Abb. 17, S. 74).

### 4.6.1 Verwandte mit Gerinnungsstörungen

Die Frage nach bereits diagnostizierten Gerinnungsstörungen in der Familie bejahten zunächst 82 Eltern. Nach genauerer Auswertung erwiesen sich nur 45 Angaben (15,2% aller Kinder) als für unsere Fragestellung relevant, da Familienmitglieder mit

Hirnfarkten, Lungenembolien oder anderen thrombembolischen Krankheitsbildern nicht gewertet wurden.

#### Gerinnungsstörungen in der Familie

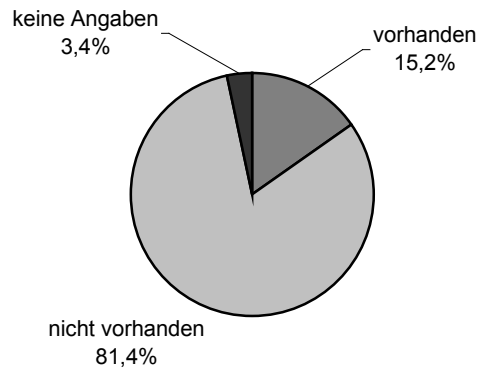


Abb. 17: Gerinnungsstörungen in der Familie

Von den 45 Kindern mit einer Gerinnungsstörung in der Familie hatten 14 (31,1%) selbst eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung, bei den Kindern ohne familiäre Gerinnungsstörung lag der Anteil mit 25,1% etwas niedriger (63/251).

Das Vorliegen einer familiären Gerinnungsstörung erreichte somit einen positiv prädiktiven Wert von 31,1% bei einer Sensitivität von 18,2%. Wenn eine Gerinnungsstörung in der Verwandtschaft verneint wurde, hatten 74,9% dieser Kinder tatsächlich keine Gerinnungsstörung. Die Spezifität lag mit 85,8% sogar noch etwas höher. Insgesamt war der Zusammenhang bei einem p-Wert von 0,40 jedoch nicht statistisch signifikant.

#### 4.6.2 Verwandte mit klinischer Blutungsneigung

Die Frage nach klinisch manifesten Blutungsneigungen in der Verwandtschaft, zum Beispiel rezidivierendem Nasenbluten, vermehrten Hämatome oder Blutungen nach Geburten und Operationen, bejahten 117 Eltern (39,5%). Bei 172 fand sich keine Blutungsneigung in der Familie, 2,4% machten keine Angaben (siehe Abbildung 18, S. 75).



### Blutungsneigung in der Familie

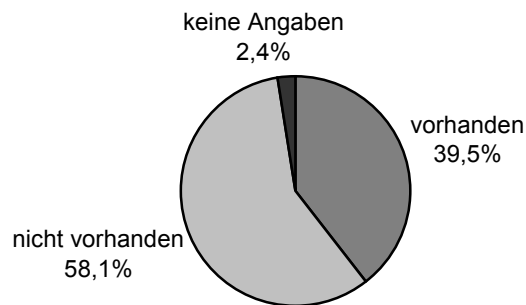


Abb. 18: Blutungsneigung in der Familie

Besonders häufig traten folgende Blutungsneigungen auf: rezidivierende Epistaxis (bei 59 Angehörigen), postoperative Nachblutungen (40 Angehörige), Hämatomenneigung (39 Angehörige), verstärkte Regelblutung bei weiblichen Verwandten (32 Angehörige) und intra- oder postpartale Blutungen (13 Angehörige).

Litt mindestens ein Verwandter an einer klinischen Blutungsneigung, so lag der Anteil der Kinder mit einer relevanten Gerinnungsstörung bei 31,6% (37/117), ohne diese Angabe lag der Anteil an Gerinnungsstörungen bei 22,7% (39/172).

Ähnlich der Frage nach Gerinnungsstörungen in der Familie erreichte auch die Frage nach familiären Blutungsneigungen für sich allein gesehen eine geringe Sensitivität von 48,7% bei einem positiv prädiktiven Wert von 31,6%. Die Werte für Spezifität und negativ prädiktiven Wert lagen mit 62,4% bzw. 77,3% etwas höher. Somit ließ sich weder aus dem Vorliegen einer Blutungsneigung in der Familie eines Patienten noch aus dem Fehlen einer solchen Belastung ein sicherer Rückschluss auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung ziehen. Der p-Wert der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test lag bei 0,09, war also nicht statistisch signifikant.

Betrachtet man die Kinder, deren Mütter eine verstärkte Regelblutung angaben (24 Kinder), so konnte bei 7 Kindern (29,2%) eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung diagnostiziert werden gegenüber 25,7% (70/272) bei Kindern von unauffälligen Müttern.

#### 4.6.3 Familienanamnese allgemein

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei 169 Kindern (57,1%) die Familienanamnese vollkommen unauffällig war, das heißt es waren weder Gerinnungsstörungen noch Blutungsneigungen in der Verwandtschaft bekannt. Von diesen Kindern litten 22,5% (38/169) selbst unter einer Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung, bei den Kindern mit auffälliger Familienanamnese lag der Anteil bei 30,7% (39/127) (siehe Tab. 32). Damit erreichte die Familienanamnese allgemein einen positiv prädiktiven Wert von 30,7% bei einer Sensitivität von 50,7% und einer Spezifität von 59,8%. Der negativ prädiktive Wert von 77,5% bedeutet, dass weniger als ein Viertel der Kinder mit negativer Familienanamnese doch an einer Blutungsneigung litten. Insgesamt ergab jedoch auch diese Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikantes Ergebnis, die Zufallswahrscheinlichkeit lag bei 11,1%.

Tab. 32: Vierfeldertafel Familienanamnese und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
Familienanamnese auffällig (Row Percent)	39 (30,7%)	88 (69,3%)
Familienanamnese unauffällig (Row Percent)	38 (22,5%)	131 (77,5%)

44 Kinder wurden dezidiert aufgrund einer auffälligen Familienanamnese vorgestellt. Bei 27 (61,4%) von ihnen war zudem die eigene Krankengeschichte auffällig. Der Anteil an relevanten Gerinnungsstörungen lag in dieser Gruppe bei 31,8% (14/44).

#### 4.7 Anamnese allgemein

Im klinischen Alltag wird selten zwischen Eigen- und Familienanamnese unterschieden, sondern es wird allgemein bewertet, ob die Anamnese eines Kindes auffällig ist. In unserer Studie zeigten 189 Kinder (63,9%) entweder in der eigenen Krankengeschichte oder in der Verwandtschaft Hinweise auf eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung. Bei 48 von ihnen ließ sich eine Koagulopathie diagnostizieren (25,4%) (siehe Tab. 33, S. 77). Damit erreichte die Anamnese eine Sensitivität von

62,3% bei einem positiv prädiktiven Wert von 25,4%. War die Anamnese eines Kindes unauffällig, so lag zu 72,9% auch keine Gerinnungsstörung vor. Die Spezifität hatte einen Wert von 35,6%. Die Ergebnisse erwiesen sich jedoch als nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,75.

Tab. 33: Vierfeldertafel Anamnese allgemein und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
Anamnese insgesamt auffällig	48	141
(Row Percent)	(25,4%)	(74,6%)
Anamnese insgesamt unauffällig	29	78
(Row Percent)	(27,1%)	(72,9%)

#### 4.8 Altersabhängigkeit der Ergebnisse

Unter anderem bei der Erhebung der Eigenanamnese ist auch das Alter der Patienten von Bedeutung, da Kinder im Laufe ihres Lebens unterschiedlichen Herausforderungen an das Gerinnungssystem ausgesetzt sind. So war in der Altersgruppe bis 24 Monate bei 40,5% der Kinder die Eigenanamnese auffällig (15/37), im Alter von 3 bis 7 Jahren dagegen bei 26,7% (79/184) und bei Kindern ab 8 Jahren in 58,7% (44/75).

Folgende Diagramme (Abbildung 19 und 20, S. 78) zeigen den Zusammenhang von Eigenanamnese und der Diagnose einer Blutungsneigung in den verschiedenen Altersgruppen:

**Diagnose Gerinnungsstörung bei auffälliger Eigenanamnese in  
verschiedenen Altersgruppen (n=138)**

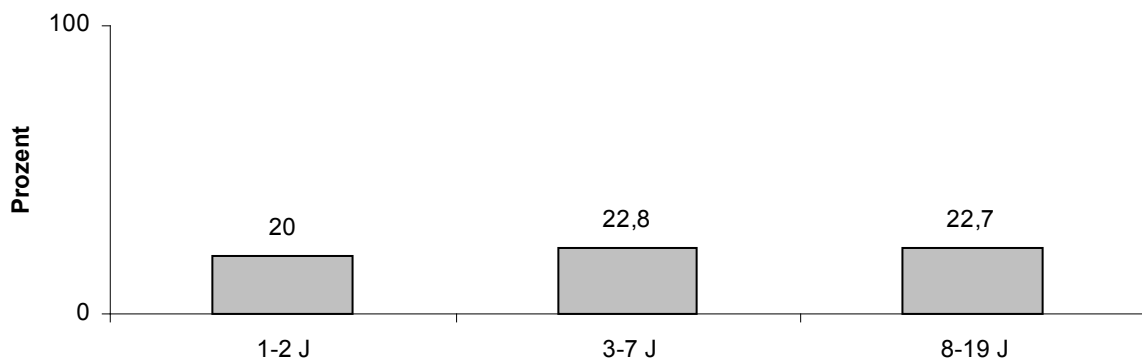


Abb. 19: Diagnose Gerinnungsstörung bei auffälliger Eigenanamnese in verschiedenen Altersgruppen

**Diagnose Gerinnungsstörung bei unauffälliger Eigenanamnese in  
verschiedenen Altersgruppen (n=158)**

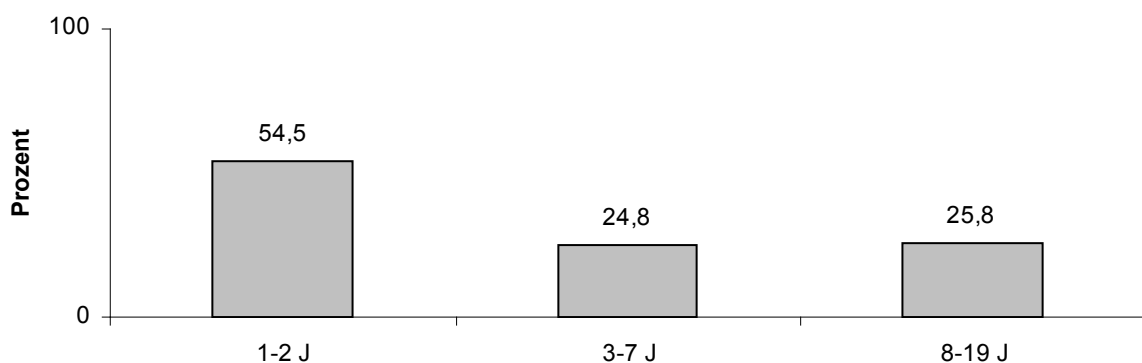


Abb. 20: Diagnose Gerinnungsstörung bei unauffälliger Eigenanamnese in verschiedenen Altersgruppen

Es fällt auf, dass sich der Anteil der Gerinnungsstörungen meist um die 20 – 25 % bewegte, mit Ausnahme der Gruppe der Kinder zwischen 1 und 2 Jahren und unauffälliger Eigenanamnese (n=22), in der er über 50% lag. Genau bei diesen Kindern ist eine Gerinnungsstörung aber aufgrund der eingeschränkten körperlichen Aktivität klinisch oft noch nicht auffällig und die Eigenanamnese somit nicht aussagekräftig.

## 4.9 Körperliche Untersuchung

Neben der Anamneseerhebung und der Blutentnahme wurde jedes Kind bei der Vorstellung in unserer Ambulanz körperlich untersucht.

Dabei wurden bei 107 der 296 Patienten, also bei 36,1%, Hämatome oder Petechien festgestellt. Von diesen Kindern hatten 30 eine definierte Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung (28,0%). Bei Kindern ohne diese Befunde wurde in 25,0% der Fälle eine Koagulopathie diagnostiziert (47/188) (siehe Tabelle 34).

Tab. 34: Vierfeldertafel körperliche Untersuchung und Gerinnungsstörung

	Gerinnungsstörung ja	Gerinnungsstörung nein
Körperliche Untersuchung auffällig (Row Percent)	30 (27,8%)	78 (72,2%)
Körperliche Untersuchung unauffällig (Row Percent)	47 (25,0%)	141 (75,0%)

Die Beurteilung der Kinder nach klinischen Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung hatte eine geringe Sensitivität von 39,0% und einen niedrigen positiv prädiktiven Wert von 27,8%. Hämatome oder Petechien wiesen in unserer Studie nicht mit Sicherheit auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung hin. Fehlten klinische Auffälligkeiten, so hatte das Kind zu 75,0% keine Blutungsneigung, die Spezifität lag bei 64,4%. Die Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,6$ ) (siehe auch Abb. 21, S. 80).

### Anteil Gerinnungsstörungen bei Kindern mit/ohne körperliche Auffälligkeiten (Häm = Hämatome, Pet = Petechien)

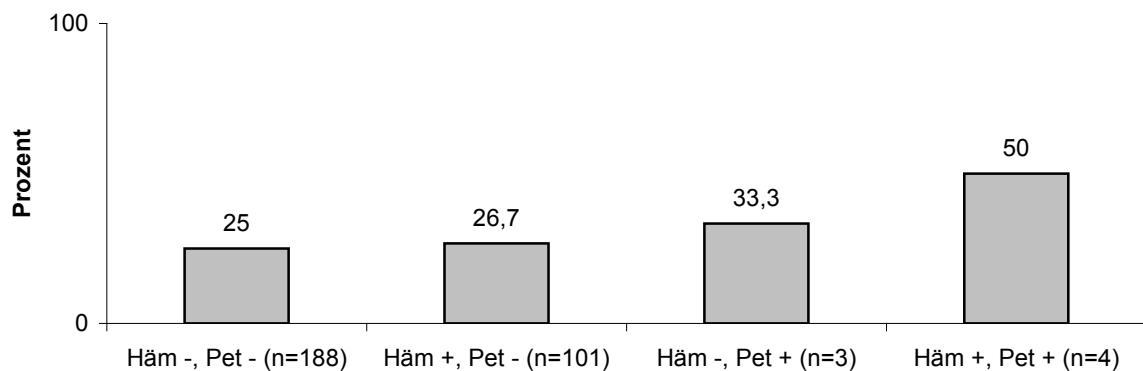


Abb. 21: Anteil Gerinnungsstörungen bei Kindern mit /ohne körperliche Auffälligkeiten

Da Kinder verschiedener Altersgruppen aufgrund ihrer körperlichen Aktivitäten unterschiedlichen „hämostaseologischen Herausforderungen“ ausgesetzt sind, sind auch die Anteile der Kinder mit Hämatomen unterschiedlich. Aus der Gruppe der bis Zweijährigen wiesen 24,3% Hämatome bei der körperlichen Untersuchung auf, bei den 3- bis 7-Jährigen („Tobealter“) lag der Anteil schon bei 38%. Von den Kindern über 8 Jahre, die im Allgemeinen wieder etwas ruhiger sind, zeigten 34,7% Hämatome.

## 4.10 Diagnose von-Willebrand-Syndrom

### 4.10.1 Vorstellungsgründe bei Diagnose von-Willebrand-Syndrom

Bei 33 Kindern stellten wir die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms. Die Mehrzahl dieser Patienten war durch eine verlängerte aPTT-Messzeit aufgefallen (57,6%), zwölf der Blutentnahmen waren aufgrund einer geplanten Operation durchgeführt worden. Mit einer auffälligen Eigenanamnese kamen 6 Kinder (18,2%), mit auffälliger Familienanamnese 7 (21,2%) Kinder.

32 Kinder erhielten die Diagnose „von-Willebrand-Syndrom Grauzone“, da bei ihnen ein von-Willebrand-Syndrom nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Diese Patienten fielen ebenfalls vor allem durch eine verlängerte aPTT-Messzeit auf. Bei 20 Kindern war dieser Wert der Vorstellungsgrund (62,5%) und bei

18 von ihnen fand die Blutentnahme präoperativ statt. Eigen- und Familienanamnese waren bei jeweils 15,7% (5/32) der Grund der Vorstellung (siehe Tab. 35).

Tab. 35: Vorstellungsgründe bei Diagnose vWS oder Grauzone

Typ des vWS	aPTT-Wert verlängert	Eigenanamnese auffällig	Familienanamnese auffällig	Quick oder sonstige Werte auffällig
Typ 1	18	4	5	1
Typ 2	1	2	2	-
Grauzone	20	5	5	2
insgesamt	39 (60,0%)	11 (16,9%)	12 (18,5%)	3 (4,6%)

#### 4.10.2 Symptome bei Diagnose von-Willebrand-Syndrom

Besonders interessant ist die Eigenanamnese bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom, da man vermehrt Auffälligkeiten wie Schleimhautblutungen oder ähnliches erwartet.

Im folgenden Diagramm (Abbildung 22, S. 82) sind die einzelnen anamnestisch erfassten Auffälligkeiten der Kinder nach Diagnosen aufgeschlüsselt. Es zeigt sich, dass lediglich im Bereich „Hämaturie“ die Häufigkeit der Diagnose vWS der des Lupusinhibitors nahe kommt, wobei hier die niedrige Prävalenz von insgesamt 7 Kindern mit Hämaturie beachtet werden muss. Anamnestische perioperative Blutungen waren zu 42,9% bei Kindern mit Lupusinhibitor und nur zu 17,9% bei vWS-Patienten aufgetreten, wobei auch hier die relativ geringen Fallzahlen (4 Blutungen bei insgesamt 13 Operationen bei vWS-Patienten) die Aussagekraft einschränken.

Verlängerte Periodenblutungen, wie sie als Symptom bei Patientinnen mit vWS immer wieder angegeben werden, wurden bei uns nicht genannt, es machten jedoch auch nur zwei der Mädchen mit vWS Angaben zu diesem Anamnesepunkt.

## Diagnosen bei verschiedenen klinischen Symptomen

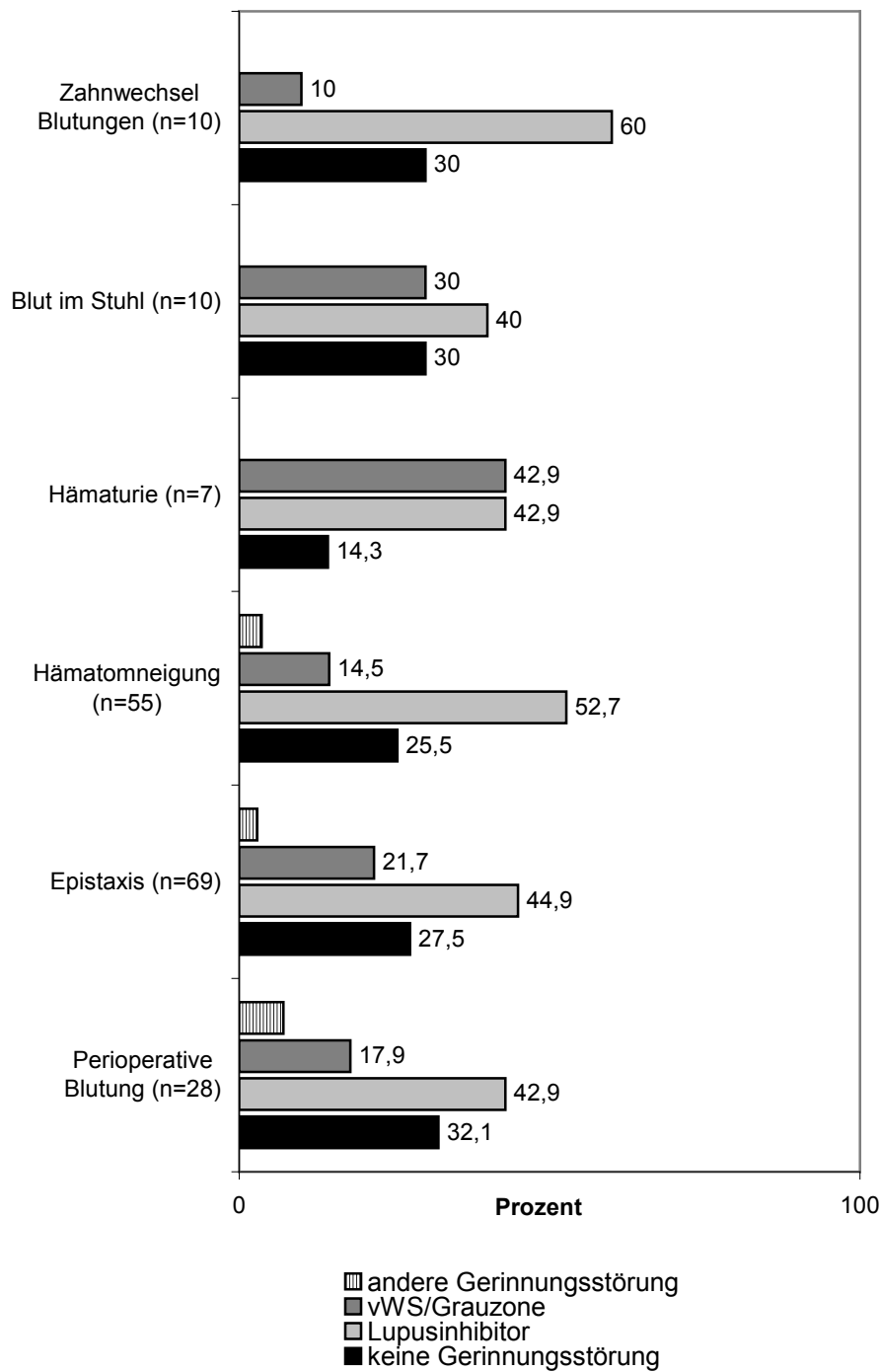


Abb. 22: Diagnosen bei verschiedenen klinischen Symptomen



#### 4.10.3 Bedeutung der Plättchenfunktionsanalyse

Zur Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms wurden unter anderem die Plättchenfunktionstests PFA-Epinephrin und PFA-ADP eingesetzt (siehe auch 1.5 „Hämostaseologische Labordiagnostik“, S. 27).

Dabei zeigte sich, dass 43,9% (18/41) der Patienten mit verlängerter PFA-Epinephrin-Zeit ein vWS bzw. eine vWS-Grauzone aufwiesen, Patienten mit normalen PFA-Epinephrin-Werten hingegen nur in 18,5% (35/189). Verlängerte PFA-ADP-Zeiten waren insgesamt nur bei 6 Patienten nachweisbar, davon hatten jedoch 4 Patienten ein von-Willebrand-Syndrom oder eine vWS-Grauzone (66,7%). Mit normalen PFA-ADP-Zeiten lag der Anteil der vWS bzw. vWS-Grauzonen bei 20,5% (46/224).

Die folgende Tabelle 36 stellt die daraus berechneten Werte für Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert im Hinblick auf ein vWS/vWS-Grauzone dar.

Tab. 36: PFA-Epi und PFA-ADP im Vergleich

	PFA-100 Epi	PFA-100-ADP
Sensitivität	34,0	8,0
Positiv prädiktiver Wert	43,9	66,7
Spezifität	87,0	98,9
Negativ prädiktiver Wert	81,5	79,5

#### 4.11 Diagnosen

Bei insgesamt 77 der 296 Kinder der Studie (26,0%) wurde eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung diagnostiziert (siehe Abb. 23, S. 84).

Dabei war das von-Willebrand-Syndrom mit 11,1% aller Kinder (33/296) und einem Anteil von 42,9% an allen pathologischen Diagnosen am häufigsten. 23 Kinder hatten ein vWS Typ 1, fünf eine vWS-Variante mit niedrigem thrombozytärem von-Willebrand-Faktor und fünf ein vWS Typ 2. Insgesamt 32 Kinder erhielten die Diagnose vWS Grauzone.

Die übrigen diagnostizierten Gerinnungsstörungen waren Faktor VII-Mangel (7/296, 2,4%), Faktor XIII-Mangel (2/296, 0,7%), Faktor XI-Mangel (1/296, 0,3%) sowie je ein

Kind mit qualitativem Thrombozytendefekt und idiopathisch thrombozytopenischer Purpura.

#### Aufschlüsselung Gerinnungsstörungen (n=77)

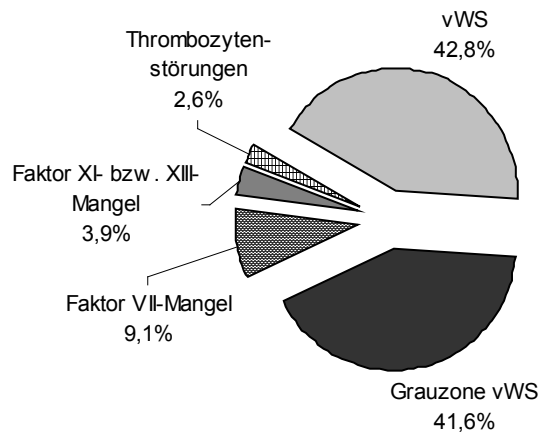


Abb. 23: Aufschlüsselung Gerinnungsstörungen

Alle sieben Kinder mit Faktor VII-Mangel fielen durch einen erniedrigten Quick-Wert auf, welcher im Rahmen einer OP-Vorbereitung bestimmt worden war. Von den zwei Patienten mit Faktor XIII-Mangel hatte einer in der Anamnese eine postoperative Blutung erlitten, der andere zeigte rezidivierendes Nasenbluten. Auf die Vorstellungsgründe der Kinder mit von-Willebrand-Syndrom wurde bereits unter Punkt 4.10.1 (S. 80) eingegangen.

Bei dem Großteil der vorgestellten Kinder (218/296, 73,6%) konnten wir nach der bei uns durchgeführten ausführlichen Diagnostik keine dezidierte Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung feststellen. 53,0% aller Kinder wiesen einen Lupusinhibitor auf, 19,3% der Kinder erhielten die Diagnose „keine Störung der plasmatischen Gerinnung“ (siehe Abb. 24, S. 85).

Auch die Kinder ohne Blutungsneigung stellten sich zum Großteil (141/218, 64,7%) aufgrund einer verlängerten aPTT-Messzeit vor. Bei den Kindern mit der Diagnose Lupusinhibitor war die abnorme aPTT-Messzeit sogar bei 72,0% (113/157) der Vorstellungsgrund.

#### Diagnosen ohne Blutungsneigung (n=218)

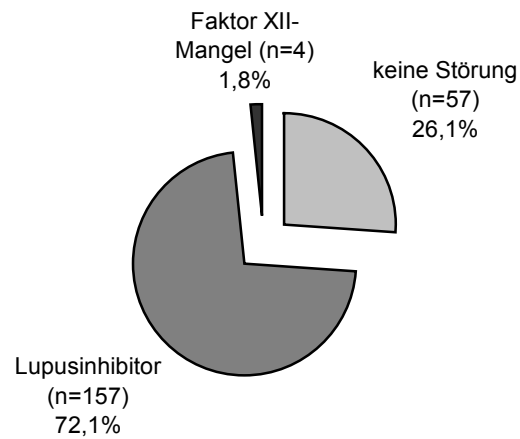


Abb. 24: Diagnosen ohne Blutungsneigung

#### 4.12 Vorhersagekraft verschiedener Parameter

Bei Auswertung der bisher untersuchten Parameter (externer aPTT-Wert, aPTT-Wert in unserem Labor, Eigenanamnese, Familienanamnese, körperliche Auffälligkeiten) mit dem Chi-Quadrat-Test ergab sich für keinen Parameter ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf die Vorhersagekraft einer Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung (siehe Tab. 37, S. 86).

Tab. 37: Vergleich der Vorhersagekraft von Gerinnungsstörungen durch verschiedene Parameter

	<b>Sensitivität</b>	<b>positiv prädiktiver Wert</b>	<b>Spezifität</b>	<b>negativ prädiktiver Wert</b>	<b>p-Wert</b>
aPTT-Wert extern	73,4	23,7	16,6	63,8	0,08
aPTT-Wert bei uns	40,8	26,1	59,5	74,1	0,97
Eigen- anamnese	40,3	22,5	51,1	70,9	0,19
Familien- anamnese	50,7	30,7	59,8	77,5	0,11
Anamnese allgemein	62,3	25,4	35,6	72,9	0,75
Körperliche Auffälligkeiten	39,0	27,8	64,4	75	0,60

In den meisten Fällen werden die verschiedenen Parameter nicht einzeln erhoben. Es stellte sich somit die Frage, welche Kombination von Untersuchungen am ehesten eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung vorhersagen kann.

Setzte man eine unauffällige Anamnese voraus, so zeigten zusätzliche laborchemische Gerinnungswerte eine Sensitivität von 48,3% mit einem positiv prädiktiven Wert von 28,0% (Spezifität 53,2%, negativ prädiktiver Wert 73,2%). Die Blutergebnisse lieferten also keinen eindeutigen Hinweis auf eine Blutungsneigung, wenn die Krankengeschichte eines Kindes und dessen Familie bereits unauffällig war.

Ergaben sich in der Anamnese Auffälligkeiten, so betrug die Sensitivität der Globalwerte Quick- und aPTT-Wert ebenfalls nur 44,7%, der positiv prädiktive Wert lag hier bei 28,4% (Spezifität 62,1%, negativ prädiktiver Wert 77,0%).

Die Auswertungen der jeweiligen Vierfeldertafeln nach dem Chi-Quadrat-Test erreichten jedoch kein Signifikanzniveau ( $p=0,89$  bei negativer Anamnese,  $p=0,41$  bei positiver Anamnese) (siehe Tab. 38, S. 87).

Neben der Anamnese gehörte die körperliche Untersuchung aller Patienten bei Erstvorstellung zum Routinevorgehen. Bei 107 Patienten (36,1%) zeigten sich dabei Hämatome oder Petechien. Die zusätzliche Bestimmung der Globalparameter der Gerinnung erreichte bei diesen Patienten eine Sensitivität von 43,3% bei einem positiv prädiktiven Wert von 27,7% (Spezifität 55,8%, negativ prädiktiver Wert 71,7%). Nicht einmal ein Drittel der Patienten mit auffälliger körperlicher Untersuchung und pathologischem Quick- oder aPTT-Wert litten demnach an einer Gerinnungsstörung, die zusätzliche Laboruntersuchung war nicht zielführend. Das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,94 bei auffälliger Klinik.

Betrachtete man schließlich die Kombination von Anamnese und körperlichen Symptomen, so hatten (unter Voraussetzung einer insgesamt auffälligen Anamnese) Hämatome und/oder Petechien beim Kind eine Sensitivität von 41,7% für den Nachweis einer Blutungsneigung bei einem positiv prädiktiven Wert von 25,0%. Spezifität und negativ prädiktiver Wert lagen bei 57,4% bzw. 74,3%.

Ergaben sich aus der Krankengeschichte keine Auffälligkeiten, so hatte das Kind zu 75,9% keine Gerinnungsstörung, wenn in der Untersuchung ebenfalls keine Pathologien auffielen. Sensitivität und positiv prädiktiver Wert lagen in dieser Konstellation bei 52,6% bzw. 35,7%, die Spezifität bei 76,9%.

Wiederum jedoch erreichten auch diese Auswertungen mittels Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz, die p-Werte lagen bei 0,92 (auffällige Anamnese) bzw. 0,23 (unauffällige Anamnese).

Tab. 38: Vergleich der Vorhersagekraft von Gerinnungsstörungen durch verschiedene Kombinationen von Parametern

	<b>Sensitivität</b>	<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	<b>p-Wert</b>
Auffällige Anamnese + Labor	44,7	28,4	62,1	77,0	0,41
Auffällige KU + Labor	43,4	27,7	55,8	71,7	0,94
Auffällige Anamnese + KU	41,7	25,0	57,4	74,3	0,92

## 5. Diskussion

Die in dieser Studie gewonnenen und ausgewerteten Daten erlauben verschiedene Aussagen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse im Hinblick auf ihre Vergleichbarkeit mit anderen Studien und Veröffentlichungen sowie die daraus zu ziehenden Schlüsse dargestellt werden.

Auch wenn die Patienten dieser Studie mit unterschiedlichen Fragestellungen in unsere Gerinnungsambulanz kamen, lässt sich ein deutlicher „Trend“ feststellen: knapp drei Viertel (74,7%) zeigten Abweichungen in einer laborchemischen Gerinnungsdiagnostik, welche zum Großteil (80,1%) im Vorfeld einer Operation durchgeführt worden war. Aufgrund einer auffälligen Eigenanamnese stellten sich hingegen lediglich 23,0% der Kinder vor. Diese Zahlen sind für die Gerinnungsambulanz im Haunerschen Kinderspital München relativ konstant: Zwischen 2001 und 2003 kamen 59,6% der Kinder aufgrund einer verlängerten aPTT-Messzeit zur weiteren Abklärung, 15,4% mit einer auffälligen Eigen- und 11,4% mit auffälliger Familienanamnese (Sax 2007). Andere deutsche Gerinnungsambulanzen berichten von ähnlichen Verteilungen. So lag der Anteil der präoperativ labordiagnostisch aufgefallenen Kinder in der pädiatrischen Gerinnungsambulanz der Technischen Universität Dresden in einer retrospektiven Studie bei 88%, nur 7% kamen aufgrund von anamnestischen Blutungssymptomen (Mayer et al. 2005).

Somit sind es vor allem die Ergebnisse einer präoperativen Labordiagnostik, die zur Vorstellung in einer speziellen pädiatrischen Gerinnungsambulanz und damit meist zu einer weiteren hämostaseologischen Abklärung führen.

### **Augenmerk auf die aPTT**

Vor allem die aPTT-Messzeit erweist sich bei diesen Untersuchungen immer wieder als auffällig. Eine verlängerte aPTT-Messzeit war bei 61,5% unserer Patienten der Vorstellungsgrund, ein erniedrigter Quick-Wert nur bei 7,8%. Eine vergleichbare Veröffentlichung aus dem Jahr 2005 nennt bei 72% der Vorstellungsgründe eine aPTT-Verlängerung versus 17% mit Quick-Erniedrigung (Acosta et al. 2005).

Insgesamt waren - unabhängig vom Vorstellungsgrund - bei 82,8% der Kinder unserer Studie extern eine Blutentnahme durchgeführt worden. Im Elterngespräch bei uns wurde jedoch nicht erfasst, ob diese Laboruntersuchungen z.B. vor einer Operation routinemäßig angeordnet wurden oder ob der überweisende Arzt in der Anamnese oder körperlichen Untersuchung des Kindes Hinweise auf eine Blutungsneigung entdeckt hatte, diese anschließend labordiagnostisch mittels der Globaltests abklären wollte und sich dabei dann Abweichungen ergeben hatten. Da seit fast 30 Jahren verschiedene Veröffentlichungen den Nutzen von präoperativen „Gerinnungsscreenings“ kritisch hinterfragen, wäre der genaue Grund der Blutentnahmen bei den überwiesenen Kinder für weitere Studien von Interesse.

Zwar gab knapp die Hälfte der Eltern an, dass die auswärts durchgeführten Blutuntersuchungen mehrfach kontrolliert wurden, bei erneuter Abnahme in unserem Labor erwiesen sich dennoch 96 von 198 vorher abnormen aPTT-Werten als normal (48,5%). Ähnliches fanden Klinge et al. in einer Studie an 257 Kindern, welche mit verlängertem aPTT-Wert zur Gerinnungsdiagnostik überwiesen worden waren. Bei 39,3% lag der aPTT-Wert nach erneuter Abnahme im Normbereich (Klinge et al. 2004). Für dieses Phänomen gibt es mehrere Erklärungen.

### **Altersentsprechende Normwerte und Einfluss der Grenzwerte**

Zum einen ist spätestens seit den Untersuchungen von Andrew 1987 bekannt, dass die verschiedenen Bestandteile des Gerinnungssystem altersabhängige Normwerte aufweisen (siehe auch 1.3.6 „Besonderheiten der Hämostase beim Kind“, S. 13). Gallistl et al. (1997) fanden in einer Studie an 164 Patienten signifikant längere aPTT-Werte bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, bei 41% der gesunden Kinder lagen die aPTT-Messzeiten sogar über der 95. Perzentile der Erwachsenen. Monagle et al. (2006) bestätigten diese Ergebnisse und betonten, dass die aPTT-Verlängerung bei Kindern auch unabhängig vom verwendeten Testreagens auftreten würde. Eine Erklärung dafür wird unter anderem in den im Kindesalter erniedrigten Spiegel der Faktoren V, IX, X, XI und XII gesehen.

In dieser Studie kam ein aPTT-Grenzwert von 40 Sekunden zur Anwendung, was den Herstellerangaben entspricht und nach den langjährigen Erfahrungen unseres Labors für Kinder nach dem 6. Lebensmonat adäquat ist.

Welche Auswirkungen die Festlegung des oberen Grenzwerts der aPTT-Messzeit haben kann, zeigte sich in der Studie von Klinge et al. 2004. Die zwei teilnehmenden Studienzentren arbeiteten mit verschiedenen Normwerten (40 sec versus 45 sec) und wiesen somit deutlich unterschiedliche Anteile an pathologischen aPTT-Messzeiten auf (72% versus 36%). Der Anteil an Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung wie dem von Willebrand-Syndrom war jedoch interessanterweise im Kollektiv mit weniger aPTT-Verlängerungen (Normwert aPTT bis 45 sec) doppelt so hoch wie bei einem Grenzwert von 40 sec (13,6% versus 6,8%).

Von den 245 Kindern, welche sich bei uns mit auswärtigen Laboruntersuchungen vorstellten, war bei 20 Patienten (10,1%) der aPTT-Wert durch das externe Labor bereits unter der bei uns geltenden Obergrenze von 40 Sekunden als verlängert eingestuft worden. Von diesen Kindern hatten nach der Diagnostik in unserem Haus drei Viertel keine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung. Die restlichen 5 Patienten litten jedoch alle unter einem von-Willebrand-Syndrom oder erhielten die Diagnose „vWS-Grauzone“.

Bevor man also einen grenzwertig normalen oder auch einen nur leicht erhöhten aPTT-Befund als vernachlässigbar einstuft, sollte man trotz allem bei Unklarheiten oder anamnestischen Verdachtsmomenten die aPTT-beeinflussenden Einzelfaktoren bestimmen, um keine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung zu übersehen.

### **Ausmaß der aPTT-Verlängerung kein Kriterium**

Es stellte sich zudem in unserer Studie heraus, dass kein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der aPTT-Verlängerung und der Wahrscheinlichkeit einer Gerinnungsstörung bestand. Dafür betrachteten wir den jeweils ersten bekannten aPTT-Wert und korrelierten diesen mit der Diagnose einer Blutungsneigung. Patienten mit einer mindestens einmalig verlängerten aPTT-Messzeit wiesen unabhängig vom zeitlichen Ausmaß zu 22,6% eine pathologische Diagnose auf, bei normalem aPTT-Wert jedoch zu 28,9%. Nach Einteilung in verschiedene aPTT-Verlängerungen zeigte sich in der Gruppe der Kinder mit einem aPTT-Wert zwischen 51 und 65 Sekunden der höchste Anteil an diagnostizierbaren Blutungsneigungen (32,5%), eine stärkere aPTT-Verlängerung über 65 Sekunden führte zu keinem Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer Gerinnungsstörung. Eine retrospektive Studie von Shah et al.(2006) konnte bei 90 untersuchten Patienten ebenfalls keinen



Zusammenhang zwischen dem absoluten aPTT-Wert und der Wahrscheinlichkeit einer Gerinnungsstörung feststellen. Auch eine perioperative Blutung hing in zwei weiteren Veröffentlichungen nicht vom Ausmaß der aPTT-Verlängerung ab (Burk et al. 1992, Kitchens 2005).

### **Sensitivität der Reagenzien für Faktorenmängel**

Einige Autoren betonen, dass verschiedene aPTT-Reagenzien auf Faktorenmängel unterschiedlich empfindlich reagieren und teilweise sogar erst bei einer Faktorenaktivität von unter 30% eine aPTT-Verlängerung zeigen (Chee und Greaves 2003, Cobas 2001).

In dieser Studie lagen rund 19% der Faktor VIII-Werte trotz normaler aPTT-Messzeit unter 60% des normalen Faktorenlevels. Der niedrigste Faktor VIII-Wert lag bei 23%, wobei dieser Patient bei zwei Vorstellungen bei uns keinen Hinweis auf eine Blutungsneigung zeigte. Dagegen erhielt ein Patient mit normaler aPTT und Faktor VIII von 27% aufgrund von anamnestischen Auffälligkeiten die Diagnose von-Willebrand-Syndrom Grauzone.

Zusammen genommen erwiesen sich bei fast einem Viertel der Patienten mit normaler aPTT-Messzeit einer oder mehrere der Faktoren VIII, IX oder XI als erniedrigt. Dabei lag der Faktor IX minimal bei 26% und der Faktor XI bei minimal 39%, was in der Regel nicht mit einer Blutungsneigung einhergeht.

In einer Studie von Scheckenbach et al. (2008) an 688 Patienten fanden sich 13 Patienten mit klinisch relevantem Faktorenmangel, bei denen die Globalwerte jedoch normal ausfielen.

Internationale Richtlinien zur Reagens-Sensitivität für Faktorenmängel existieren bisher nicht und manche Hersteller geben eine Aktivität von nur 30% als normales Sensitivitätslimit an (Lawrie et al. 1998). So kann es aber passieren, dass z.B. eine Subhämophilie mit Faktor VIII-Werten zwischen 25% und 50% nicht entdeckt wird (Bergmann 2003) und ein normaler aPTT-Wert ein falsches Sicherheitsgefühl vermittelt. Dempfle empfiehlt deshalb die Bestimmung der Einzelfaktoren auch bei nur gering verlängertem aPTT-Wert (Dempfle 2005).

Dabei darf dem häufigen Faktor XII-Mangel in diesem Zusammenhang keine Bedeutung zugemessen werden. Mehrere Autoren stellen in ihren Artikeln klar, dass

ein verminderter Faktor XII zwar die aPTT-Messzeit verlängern kann, aber nicht zu einer erhöhten Blutungsneigung führt (Klinge et al. 2004, Dempfle 2005).

Auch ein Mangel an Präkallikrein und HMWK kann zu einer Verlängerung der aPTT-Messzeit führen. Mangelzustände dieser beiden Faktoren sind jedoch sehr selten und besitzen klinisch keine Relevanz, so dass auch bei mehrfach verlängerter aPTT auf deren Bestimmung verzichtet werden kann (Pötzsch und Madlener 2002).

### Präanalytische Fehler

Ein weiterer Grund für den hohen Anteil an aPTT-Auffälligkeiten in externen Laboruntersuchungen lag sicher in der Präanalytik. Laut Halimeh et al. (2003) sind präanalytische Fehler neben der fehlenden Anwendung altersabhängiger Normwerte der Hauptgrund von Falschinterpretationen von Gerinnungsuntersuchungen bei Kindern. Dabei kann es zu einer Reihe von Fehlern kommen:

Tab. 39: Präanalytische Fehler

Fehler	Folge
zu wenig Blut im Röhrchen Hämatokrit >55% beim Kind	zu viel Antikoagulans im Verhältnis zum Serum
schaumiges Blut durch starkes Schütteln	Gerinnungsaktivierung im Schaum
kleine Kanüle	Gerinnungsaktivierung durch zähes Tropfen
langes Stauen, keine sofortige Venenpunktion	Gerinnungsaktivierung
Abnahme aus liegendem Zugang	Verfälschung durch iv-Flüssigkeiten
Abnahme aus Hämatomen o.ä., lange Wartezeit bis Verarbeitung	Verfälschung der Werte
Lagerung von EDTA-Blut im Kühlschrank	falsche Werte für Thrombozyten

Laut Bergmann (2003) sollte nach einer Stauung von maximal 60 Sekunden die Venenpunktion erfolgen, erst das EDTA-, dann das Citratröhrchen gefüllt werden, welches sofort vorsichtig geschwenkt werden muss. Eine Verarbeitung innerhalb von zwei Stunden verhindert weitgehend eine Verfälschung der Werte. Ist das nicht gewährleistet, muss das Plasma bis zur Messung tiefgefroren werden.

Die Blutentnahmen für diese Studie wurden durch die Ärzte der Gerinnungs- oder Allgemeinambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München durchgeführt,

welche über die Bedeutung der Präanalytik aufgeklärt und geschult waren. Das hauseigene Labor garantierte eine zeitnahe Bearbeitung der Blutproben. Dadurch konnte ein Großteil der präanalytischen Fehlerquellen von vornherein vermieden werden, was sicher zu einem Teil der aPTT-Normalisierungen beigetragen hat.

### **Rezidivierende Infekte und Lupusinhibitoren**

Ein weiterer Grund für den hohen Anteil an (wieder) normalen aPTT-Werten unserer Patienten könnte der Zeitpunkt der Blutentnahme nach Infekten oder generell die Infektneigung des Patientenkollektivs sein.

Bei 184 Kindern war zum Zeitpunkt der Vorstellung ein operativer Eingriff geplant, bei 60,3% eine Adenotomie oder Parazentese. Diese Operationen werden vor allem bei hyperplastischen Gaumenmandeln und somit bei Kindern mit rezidivierenden Otitiden und Pharyngitiden durchgeführt. Die Entfernung der Rachenmandeln war bei 43 Kindern geplant, eine Operation, die unter anderem bei mehr als 5 antibiotikapflichtigen Tonsillitiden im Jahr durchgeführt wird (Mayatepek 2007).

Insofern liegt die Annahme nahe, dass unsere Patienten nicht dem Durchschnitt entsprachen, sondern häufiger unter Infekten der oberen Luftwege litten als Kinder im Allgemeinen. Insgesamt gaben 150 Eltern an, dass ihr Kind im Monat vor der Vorstellung in unserer Gerinnungsambulanz einen Infekt gehabt habe. Das entsprach einem prozentualen Anteil von 50,7%.

Generell sind Blutwerte im akuten Infekt anders als beim gleichen gesunden Kind, da vor allem die Faktoren des Faktor VIII-Komplexes als Akut-Phase-Proteine eine Rolle spielen (Klinge et al. 2004).

Aber auch nach Infekten können Veränderungen der hämostaseologischen Laborparameter auftreten. Hier kommen die sogenannten Lupusinhibitoren ins Spiel, Antiphospholipid-Antikörper, welche gegen verschiedene Strukturen gerichtet sein können und definitionsgemäß Phospholipid-abhängige Testverfahren beeinflussen (Hanly 2003, siehe auch 1.4.2 „Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen“, S. 22).

Dabei muss eine Unterscheidung zwischen Erwachsenen und Kindern getroffen werden.

Antiphospholipid-Antikörper im Allgemeinen scheinen bei Erwachsenen bei der Entstehung von Thrombosen und rezidivierenden Aborten im Rahmen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms eine Rolle zu spielen. Welche pathogenetischen Mechanismen dahinter stecken und welche Rolle die Antigenspezifität der Antikörper spielt, ist größtenteils ungeklärt (Bermas und Schur 2010).

### **Lupusantikörper bei Kindern**

Bei Kindern machen sich die Lupusinhibitoren, welche laut mehreren Veröffentlichungen gehäuft mit Infekten der oberen Luftwege einhergehen (u.a. Singh et al. 1988), meist erstmals durch eine verlängerte aPTT-Messzeit bemerkbar. Zwar zeigte sich in unseren Daten kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit pathologischer aPTT-Werte zwischen gesunden und vor Vorstellung kranken Kindern (41,0% versus 41,3%), was jedoch für die geringe Anfälligkeit des bei uns verwendeten aPTT-Reagens für Lupusinhibitoren sprechen dürfte und nicht gegen das Vorhandensein dieser Antikörper an sich.

Bei insgesamt 157 Kindern stellten wir nach der ausführlichen Abklärung die Diagnose eines Lupusinhibitors (53,0%), was damit mit Abstand die häufigste Diagnose war. Vor allem bei Kindern mit aPTT-Verlängerungen ließen sich Lupusantikörper nachweisen: eine extern verlängerte aPTT-Messzeit war zu 60,6%, eine bei uns verlängerte zu 68,9% auf einen solchen Antikörper zurückzuführen.

Auch in anderen Studien sind Lupusantikörper im präoperativen Rahmen eine häufige Diagnose: bei Klinge et al. (2004) wiesen 64 von 156 Kindern (41,0%) mit verlängertem aPTT-Wert vor einem operativen Eingriff diesen Befund auf, Shah et al. (2006) errechneten einen Anteil von 35% Antiphospholipid-Antikörper bei den in ihrer Studie untersuchten Kindern.

Im Gegensatz zu Erwachsenen haben Lupusinhibitoren im Kindesalter in verschiedenen Veröffentlichungen keine klinischen Auswirkungen gezeigt. Singh et al. schlossen bereits 1988, dass Lupusinhibitoren bei Kindern meist passagerer Natur sind (Singh et al. 1988). Von 95 Kindern mit Lupusinhibitor hatten in einer Studie von Male et al. 80 Patienten (84,2%) keine Symptome, der Antikörper war bei ihnen zufällig entdeckt worden (Male et al. 1999). Auch Cameron und Frampton (1990) sprechen von transienten Antikörpern, welche infektassoziiert auftreten und

nicht mit Thrombosen vergesellschaftet sind. Aguilar und Cuesta (2001) folgern, dass das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörper vor Adenotomien, Tonsillektomien oder im Verlauf von bestimmten Infektionen geradezu als charakteristisch anzusehen sei und die zufällige Diagnose dieser Antikörper bei bisher asymptomatischen Kindern keine klinische Relevanz habe.

### **Blutungen bei Lupusinhibitor**

Teilweise berichteten Autoren von Blutungssymptomen bei Kindern mit Lupusinhibitoren, welche sich aber zum Großteil durch andere Defekte der Gerinnung wie z.B. einen Faktor II-Mangel erklären ließen (Becton und Stine 1997, Male et al. 1999). In einer Studie von Casais et al. (2004) konnten zwei Drittel der Blutungssymptome bei den Kindern mit Lupusinhibitoren auf ein zusätzlich vorliegendes von-Willebrand-Syndrom zurückgeführt werden.

Bei drei der fünf Kinder unserer Studie, welche nach Erstvorstellung operiert wurden und eine perioperative Blutung erlitten hatten, war ein Lupusinhibitor diagnostiziert worden. Bei keinem dieser 3 Kinder wurde präoperativ der Faktor II bestimmt, jedoch lässt sich aufgrund des normalen Quick-Wertes ein relevanter Faktor II-Mangel als Ursache der Blutung weitgehend ausschließen. Es ergaben sich bei keinem dieser Kinder Hinweise auf ein zusätzlich vorliegendes von-Willebrand-Syndrom oder eine andere Gerinnungsstörung. Die Ursache der perioperativen Blutung dürfte deshalb eher im operativen Vorgehen oder einem inadäquaten Verhalten des Kindes nach Operation gelegen haben.

Es muss jedoch beachtet werden, dass von den 71 Kindern, welche mit der Diagnose eines Lupusinhibitors operiert wurden, 16 eine medikamentöse Blutungsprophylaxe mit Desmopressin, Tranexamsäure, vWF/FVIII-haltiges Konzentrat oder Faktor IX-Konzentrat erhalten hatten und dadurch eventuell weitere Blutungen verhindert wurden. Die in unserer Ambulanz ausgesprochene Therapieempfehlung, beim Vorliegen von Lupusantikörpern vor Schleimhauteingriffen 3 bis 5 Tage Tranexamsäure (Cyklokapron®) zu verabreichen und die Kinder postoperativ stationär zu überwachen, trägt der Tatsache Rechnung, dass eine Blutungsneigung bei diesen Kinder nicht endgültig ausgeschlossen werden kann, auch wenn die Diagnose Lupusinhibitor bei der Auswertung der Daten dieser Studie nicht als eindeutig pathologische Diagnose mit Blutungsneigung zählte.

### **Verlauf der Laborauffälligkeiten bei Lupusantikörpern**

Die auffälligen Gerinnungsuntersuchungen bei Kindern mit Lupusinhibitoren normalisieren sich laut Male et al. in einer bestimmten Reihenfolge. Die aPTT-Messzeit war in deren Untersuchung der letzte Parameter aus einer Reihe von Laborwerten, der in den Normbereich zurückkehrte (Male et al. 2000). Casais et al. (2004) konnten in ihrer Studie eine Normalisierung der aPTT-Werte bei 47,2% der Patienten nach durchschnittlich 2 Monaten bis 2 Jahren nachweisen. Male et al. (1999) errechneten in einer früheren Studie einen Anteil von 57,8% normaler aPTT-Zeiten nach 23 Monaten, bei den anderen Kindern war der Wert zwar noch auffällig, jedoch signifikant kürzer als bei Erstvorstellung. In den meisten Studien finden sich bei Kindern mit Lupusantikörpern altersentsprechende aPTT-Werte nach maximal 2 bis 12 Monaten (Aguilar und Cuesta 2001, Becton und Stine 1997, Burk et al. 1992, Mingers und Sutor 1992, Singh et al. 1988).

In dieser Studie war der genaue Zeitraum zwischen der Blutentnahme beim niedergelassenen (Kinder-)Arzt und der Erstvorstellung in unserem Haus nicht bekannt. Somit könnte der hohe Anteil an normalen aPTT-Werten bei uns zum Teil auch auf den zeitlichen Abstand zur ersten Messung zurückzuführen sein. Von den 120 Kindern mit Diagnose Lupusinhibitor und externen Laboruntersuchungen war bei 39,3% der aPTT-Wert bei Erstvorstellung bereits normal. Die Diagnose ergab sich bei ihnen aus den noch erniedrigten aPTT-beeinflussenden Faktoren oder einem auffälligen Lupusnachweis.

46 der 157 Kinder mit Diagnose Lupusinhibitor kamen zu einer Kontrolluntersuchung nach 13,5 Monaten (Median). Sieben der 20 Kinder (35,0%) mit verlängerter aPTT-Messzeit bei Erstkontakt hatten bei Zweitvorstellung einen normalen Wert, was ein transientes Vorhandensein der Antikörper nahe legt.

Die 13 Kinder mit der Diagnose Lupusinhibitor, bei denen sich in der Zweitvorstellung erneut ein auffälliger aPTT-Wert zeigte, waren nach einem vergleichbaren Zeitabstand zur Kontrolle gekommen wie die anderen 7 Kinder (Median 11 Monate versus 14 Monate), offenbar ohne dass der Inhibitor in der Zwischenzeit verschwunden wäre. Bei ihnen könnte durch eine zwischenzeitlich durchgemachte Infektion die Antikörperbildung getriggert worden sein. Auf dieses Erklärungsmodell

bei persistierenden Lupusinhibitoren wiesen auch Casais et al. (2004) und Male et al. (1999) in ihren Veröffentlichungen hin.

Die Antikörper, welche bei Erwachsenen das klinische Bild des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms bestimmen, sind bei Kindern selten, lassen sich, wenn überhaupt, bei älteren Patienten über 10 Jahren persistierend nachweisen und sind mit weiteren autoimmunen Auffälligkeiten vergesellschaftet (Male et al. 1999, Manco-Johnson und Nuss 1995).

Es gibt einzelne Veröffentlichungen, die zur Abgrenzung von einer vorübergehenden Antikörper-Antwort eine Wiederholung der Gerinnungsdiagnostik im Abstand von 6 Wochen (Hanly 2003) bzw. das Warten bis zur Normalisierung der Werte empfehlen, um keine andere hämostaseologische Störung zu übersehen (Burk et al. 1992).

### **Kinder nach Impfungen**

Da durch Impfungen bestimmte Infektionen absichtlich imitiert werden, um das Immunsystem zu stimulieren, kann auch nach einer Impfung ein Lupusinhibitor auftreten und die Labordiagnostik beeinflussen. In unserer Studie gaben 10 Eltern an, dass ihr Kind in den vier Wochen vor der Erstvorstellung geimpft worden war. Es fand sich bei diesen Kindern zu 70,0% eine extern verlängerte aPTT-Messzeit, bei fünf (50,0%) bestätigte sich die Auffälligkeit in unserer Laborkontrolle. Es sollte empfohlen werden, einen zeitlichen Abstand zwischen Impfungen und laborchemischen Gerinnungsuntersuchungen einzuhalten, um den verfälschenden Einfluss von Lupusinhibitoren zu vermeiden. Aufgrund der niedrigen Zahl der kürzlich geimpften Kinder in unserer Studie ist jedoch die Aussagekraft dieser Beobachtungen gering und sollte durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

### **Einfluss von Medikamenten**

Neben vorausgegangenen Infekten oder Impfungen können auch verschiedene Medikamente die Ergebnisse einer laborchemischen Gerinnungsdiagnostik beeinflussen. Über ein Drittel der Patienten, nämlich 36,8%, hatte nach Angaben der Eltern in den letzten vier Wochen vor der Erstvorstellung Medikamente eingenommen. Dazu wurden auch Homöopathika und Vitamine gezählt.

Die für die Blutgerinnung relevanten Wirkstoffklassen der Antibiotika, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Antiepileptika wurden lediglich von 22 bzw.

18 bzw. 8 Patienten verwendet. Der Anteil an pathologischen aPTT-Werten lag ohne Medikamenteneinnahme bei 44,1%, nach Antibiotika bei 36,4% und nach NSAR mit 16,7% nochmals niedriger - entgegen den Erwartungen.

Beim Quick zeigte sich hingegen ein erhöhter Anteil an pathologischen Werten nach Antibiotika- (4,5%) sowie nach NSAR-Einnahme (16,7%) versus 1,9% ohne Medikamente. Keines der 8 Kinder unter antiepileptischer Therapie hatte in unserem Labor einen auffälligen aPTT- oder Quick-Wert.

Koscielny et al. führten in ihrer Studie 2004 ganze 63,6% der pathologischen Laborwerte bei erwachsenen Patienten mit positiver Blutungsanamnese auf die Einnahme von Medikamenten zurück. Vor allem Aspirin und andere NSAR waren dafür verantwortlich. Von diesen Patienten hatten 8,6% bei der Anamneseerhebung vergessen, ihre Medikamente zu erwähnen (Koscielny et al. 2004).

Bei Kindern liegt der Prozentsatz an Medikamenteneinnahmen niedriger als bei Erwachsenen. Es sollte jedoch auch bei ihnen in der Anamneseerhebung daran gedacht werden, gezielt nach hämostaseologisch bedenklichen Präparaten zu fragen, da sonst eventuell harmlos anmutende Medikamente wie Antibiotika gegen Mittelohrentzündung oder Tabletten gegen Kopfschmerzen nicht genannt werden.

### **Lupusinhibitor und aPTT**

Was den Vergleich verschiedener aPTT-Werte erschwert, ist die Tatsache, dass gängige aPTT-Reagenzien unterschiedlich sensitiv auf das Vorhandensein von Lupusinhibitoren reagieren. Auch die Empfindlichkeit auf die Inhibitoruntergruppen unterscheiden sich (Adcock und Marlar 1992).

Bei Verwendung eines inhibitorunempfindlichen Reagens würde sich demnach der aPTT-Wert beim gleichen Kind normalisieren, auch wenn vorher ein Antikörper nachgewiesen werden konnte (Eberl et al. 1996). Das bei uns verwendete Reagens Pathrombin SL der Firma Dade Behring gilt als relativ unempfindlich gegenüber Lupusinhibitoren, was ebenfalls zu einer „Normalisierung“ der vorher auffälligen aPTT-Werte geführt haben könnte.

Sensitivere Tests für den Nachweis von Lupusinhibitoren sind unter anderem die Tissue Thromboplastin Inhibition (TTI) oder die Kaolin Clotting Time (Ravelli et al. 1994), welche in dieser Studie nicht zum Einsatz kamen. Sie sollten bei Verdacht auf



ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom durchgeführt werden, da dann auch die Unterscheidung der Antikörper-Untergruppen von Bedeutung ist (Sié 2000).

### **Richtige Einschätzung der aPTT-Messzeit**

Wie in Tabelle 40 dargestellt, müssen demnach für eine adäquate Einschätzung eines aPTT-Wertes folgende Punkte beachtet werden:

Tab. 40: Einflussgrößen auf die aPTT-Messzeit

altersentsprechende Normwerte
adäquater oberer Grenzwert
Sensitivität des Reagens für Faktorenmängel
Bedeutung verschiedener Faktoren(-mängel) für die Gerinnung (z.B. Faktor XII)
präanalytische Fehler
Vorhandensein von Lupusinhibitoren (nach Infekten, Impfungen o.ä.)
Einnahme von Medikamenten
Sensitivität des Reagens für Lupusinhibitoren

### **Einflussgrößen auf den Quick-Wert**

Zu den „Globalwerten“ der Gerinnung zählt neben dem aPTT- auch der Quick-Wert. Dieser Wert liegt aber im Gegensatz zur aPTT-Messzeit bei Kindern nur relativ selten außerhalb des Normbereichs. So stellten sich in dieser Studie lediglich 23 der 296 Kinder (7,8%) aufgrund eines erniedrigten Quick-Wertes vor, bei insgesamt 31 Kindern war der externe Wert auffällig (12,7%). Die Abnahme in unserem Labor ergab bei 12 Kindern Abweichungen (4,1%).

Ebenso wie bei der aPTT-Messzeit ist bei der Bewertung dieses Ergebnisses Vorsicht geboten. Zum einen ist auch die Beurteilung des Quick-Tests vom Grenzwert abhängig. Während bei uns ein Normbereich von 70-100% zur Anwendung kam, wurden 5 Quick-Werte über 69% durch externe Labors als pathologisch gewertet.

Auch präanalytische Fehler können das Ergebnis beeinflussen, was mit ein Grund dafür sein dürfte, dass sich 77,4% der zuvor auffälligen Quick-Werte bei der Abnahme in unserem Labor als normal herausstellten.

## **Einzelne Gerinnungsfaktoren und Quick-Wert**

Eine genauere Analyse unseres Patientenkollektivs ergab, dass trotz normaler Quick-Werte die entsprechenden Einzelfaktoren zum Teil erniedrigt waren, wenn auch zu einem deutlich geringeren Prozentsatz als bei dem aPTT-Wert und den aPTT-beeinflussenden Faktoren.

Zusätzliche Faktoren der Gruppe II, V, VII und X wurden bei insgesamt 37 Patienten mit normalem Quick-Wert bestimmt. 18,9% wiesen dabei mindestens eine Erniedrigung auf. Die Abweichungen lagen zum Großteil nur knapp unter dem Normbereich, bei einem Patienten zeigte sich allerdings ein deutlicher Faktor VII-Mangel mit einer Aktivität von nur 34% trotz normalem Quick-Wert von 84%. Diese Auffälligkeit bestätigte sich auch bei zwei Nachuntersuchungen, wobei der Quick dann auch mit 68% bzw. 69% grenzwertig erniedrigt war. Wäre der Wert jedoch nur einmal bestimmt worden und hätte man auf die zusätzliche Untersuchung der Einzelfaktoren verzichtet, wäre der Faktor VII-Mangel nicht aufgefallen.

Auch bei 22 Kindern mit extern oder bei uns erniedrigtem Quick-Wert wurden die Quick-beeinflussenden Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X bestimmt. Dabei ließ sich bei 68,2% mindestens ein erniedrigter Faktor feststellen. Laut Cobas (2001) ist der Quick-Wert erst erniedrigt, wenn die Aktivität eines der Faktoren V, VII oder X unter 50% bzw. des Faktors II unter 30% liegt. Wir fanden jedoch in unserem Kollektiv 3 Kinder mit erniedrigtem Quick-Wert und lediglich minimaler Verringerung der Faktoren V bzw. VII (zwischen 60% und 69%) und normalen restlichen Werten. Somit scheint diese Aussage nicht uneingeschränkt zu gelten.

Bergmann weist in einem Artikel darauf hin, dass hinter einer Abweichung des Quick-Wertes oftmals ein milder Faktor VII-Mangel steht, klinische Blutungsneigungen aber meist erst unterhalb eines Faktorenspiegels von 20% auftreten (Bergmann 2003). Der niedrigste Faktor VII-Spiegel in unserem Patientenkollektiv mit erniedrigtem Quick-Wert lag bei 25%. Dieses Kind war aufgrund von Epistaxis vorgestellt worden und erhielt nach der ausführlichen Abklärung die Diagnose eines Faktor VII-Mangels. Ein gleichzeitiger Mangel an mehreren Vitamin-K-abhängigen Faktoren wie bei einem Vitamin-K-Mangel zeigte sich bei keinem der Patienten.

Insgesamt erhielten 33,3% der Patienten mit bei uns erniedrigtem Quick-Wert die Diagnose einer Gerinnungsstörung. Diese 4 Kinder litten unter einem Faktor VII-

Mangel, welcher in allen Fällen durch einen präoperativ erniedrigten Quick-Wert aufgefallen war.

### **Stellenwert eines präoperativen Gerinnungslabors**

Es stellt sich also die Frage, ob es sinnvoll ist, mittels hämostaseologischer Globalwerte die Leistungsfähigkeit und Intaktheit des Gerinnungssystems vor elektiven Eingriffen überprüfen zu wollen. Eine funktionierende Hämostase ist sowohl intra- als auch postoperativ von enormer Bedeutung und entscheidet mit über Erfolg oder Misserfolg eines Eingriffs. Durch präoperative Gerinnungstests sollen Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko herausgefiltert werden, damit die Operation bei Bedarf verschoben oder abgesagt, die OP-Technik den Herausforderungen angepasst oder auf eine ambulante Durchführung verzichtet werden kann (Munro et al. 1997). Hierbei ist die Unterscheidung zwischen transienten Störungen der Blutgerinnung wie z.B. durch Einnahme von Medikamenten und dem Vorliegen einer dauerhaften Blutungsneigung zu treffen.

### **Routinelabor nicht sinnvoll**

Mehrere Autoren haben in Veröffentlichungen ein routinemäßiges „Gerinnungslabor“ vor elektiven operativen Eingriffen abgelehnt.

Klinge et al. führten 2004 eine Studie mit 257 Kindern mit einer präoperativ verlängerten aPTT-Messzeit durch. 61% der aPTT-Werte erwiesen sich bei erneuter Abnahme als pathologisch. 88% dieser Kinder hatte trotz zweimalig verlängerter aPTT-Messzeit keine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung, sondern litten unter einem Faktor XII-Mangel oder Phospholipid-Antikörpern. Die Autoren folgerten, dass die Bestimmung der aPTT-Messzeit vor kleineren Operationen, zu denen sie auch die Adenotonsillektomien zählten, wenig sinnvoll ist (Klinge et al. 2004).

Scheckenbach et al. (2008) fanden in einer retrospektiven Studie mit 688 pädiatrischen und erwachsenen Patienten präoperativ bei lediglich 0,9% eine zuvor nicht bekannte, klinisch relevante Gerinnungsstörung. Bei keinem dieser Patienten trat bei anschließender Operation eine perioperative Blutung auf.

Der Anteil an relevanten Gerinnungsstörungen lag in unserer Studie mit 26,0% deutlich höher. Es handelte sich jedoch bei unseren Patienten um ein vorselektiertes Kollektiv, da nur Kinder mit laborchemischen oder anamnestischen

Blutungsauffälligkeiten zu uns überwiesen wurden. In Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien wurden ebenfalls hohe Anteile an pathologischen Diagnosen festgestellt. So fanden Shah et al. (2006) bei 19 von 90 Kindern (21,1%), welche mit verlängertem aPTT-Wert vorstellig wurden, eine relevante Koagulopathie. In der Studie von Sax 2007 lag der Anteil bei 16,9%.

Der aPTT-Wert allein hatte in unserer Studie in Bezug auf die Diagnose einer Blutungsneigung einen niedrigen positiv prädiktiven Wert von 26,1% sowie eine geringe Sensitivität von 40,8%.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen mehrere andere Autoren. Derkay betonte deshalb in einer Arbeit, dass Globaltests wie Quick und aPTT bei der Diagnose einer Gerinnungsstörung einen so geringen positiv prädiktiven Wert haben, dass das Trauma der Blutentnahme für die Kinder und die Kosten der Tests nicht gerechtfertigt sind (Derkay 2000). Auch Shah et al. (2006) schlossen eine verlängerte aPTT-Messzeit als signifikanten Prädiktor einer Blutungsneigung aus.

Dempfle führte das Argument an, dass sich viele Gerinnungsstörungen wie z.B. eine disseminierte intravasale Gerinnung oder Verlustkoagulopathie auch erst intraoperativ entwickeln können und somit durch präoperative Tests nicht erfasst werden (Dempfle 2005). Kitchens stellte zudem klar, dass der aPTT-Wert nie als Screeninginstrument für mögliche Gerinnungsstörungen gedacht war, sondern vor allem eine Heparintherapie überwachen sollte. Die an die aPTT-Messzeit gestellte Forderung, Patienten mit Blutungsneigung herauszufiltern, kann sie demnach nicht erfüllen (Kitchens 2005).

### **Gerinnungslabor und perioperative Blutungen**

Neben der mangelnden Fähigkeit, generell Gerinnungsstörungen zu identifizieren, lassen sich auch Blutungen während oder nach einer Operation durch die Bestimmung der globalen Gerinnungsparameter nicht vorhersagen.

Von den 5 Kindern, welche in unserer Studie eine intra- oder postoperative Blutung erlitten, hatten drei einen verlängerten aPTT-Wert, jedoch keiner die Diagnose einer relevanten hämorrhagischen Diathese. In einer Studie von Zwack und Derkay (1997) zeigten 76,3% der Kinder mit einer perioperativen Blutung normale Globalwerte und lediglich ein Patient (2,6%) wies eine minimal verlängerte aPTT-Messzeit auf. Diese

Erkenntnisse stützen die Vermutung, dass andere Faktoren als schwere Gerinnungsstörungen eine größere Rolle für Nachblutungen spielen (Derkay 2000). Der aPTT-Wert erreichte nach unseren Berechnungen in Bezug auf eine perioperative Blutung eine Sensitivität von 60,0% bei einem sehr geringen positiv prädiktiven Wert von 2,5%. Zwar ist die Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl von 5 perioperativen Blutungen in unserer Studie eingeschränkt, ähnliche Werte errechneten jedoch auch Asaf et al. (2001) bei einer Studie an 416 Kindern vor AT/TE. Die Sensitivität einer verlängerten präoperativen aPTT-Messzeit für eine intraoperative Blutung betrug bei ihnen 26,3%, der positiv prädiktive Wert lediglich 8,1%. Für eine postoperative Blutung lagen die Zahlen bei 13,3% bzw. 3,2%. Howells et al. (1997) stellten bei 339 Patienten mit einem präoperativ verlängerten aPTT-Wert ebenfalls keine erhöhte Rate an Nachblutungen fest.

Auch eine Bestimmung des Quick-Werts lässt keine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer perioperativen Blutung zu. Mit dem Quick-Wert wird der „extrinsische Anteil“ der Hämostase gemessen, in dem angeborene Gerinnungsstörungen sehr selten sind. Dementsprechend fanden weder Asaf et al. (2001) noch Segal und Dzik (2005) in verschiedenen Publikationen Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Quick-Wert bzw. INR und perioperativer Blutung.

Normale Globaltests vermitteln oft ein falsches Sicherheitsgefühl: Eine aPTT-Zeit innerhalb der Normgrenzen lässt nicht auf ein funktionierendes Gerinnungssystem und schon gar nicht auf das Ausbleiben von perioperativen Blutungen schließen. Die häufigste angeborene Gerinnungsstörung, das von-Willebrand-Syndrom, kann durch eine normale aPTT-Messzeit nicht ausgeschlossen werden. In der Studie von Shah et al. (2006) litten 2 Kinder (2,2%) trotz normalem aPTT-Wert an einem vWS, bei Klinge et al. (2004) wies ein Kind mit Nachblutung trotz normaler Globalwerte diese Diagnose auf. Von den 33 Patienten mit von-Willebrand-Syndrom in unserer Studie zeigten lediglich 39,4% eine auch bei uns verlängerte aPTT-Messzeit, bei den 32 Patienten mit Diagnose einer Grauzone lag der Anteil bei 50,0%.

Andere Ursachen einer Blutungsneigung wie z.B. eine Hyperfibrinolyse durch Mangel an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor werden durch das Routinelabor ebenso wenig entdeckt (Largent et al. 2005).

Munro et al. fanden in ihrem Review von 9 Studien kein Argument für das präoperative Routinelabor, da entweder der Zusammenhang zwischen auffälligen Werten und perioperativen Blutungen nicht vorhanden war oder der positiv prädiktive Wert so niedrig ausfiel, dass er klinisch nicht verwertbar war (Munro et al. 1997).

Eine weitere Metaanalyse von Krishna und Lee aus dem Jahr 2001 beurteilte vier prospektive Studien mit insgesamt 3384 Patienten vor AT/TE. 116 Patienten erlitten eine perioperative Blutung (3,4%), davon wiesen jedoch nur 8 (6,9%) abnorme Gerinnungsuntersuchungen auf. Sowohl die Analyse dieser Werte als auch die Auswertung von 8 weiteren, retrospektiven Studien ergab für das präoperative Gerinnungslabor eine schlechte Sensitivität sowie einen niedrigen positiv prädiktiven Wert. Die Autoren sprachen sich aufgrund dessen gegen eine routinemäßige präoperative Bestimmung von Gerinnungsparametern aus (Krishna und Lee 2001).

Nach der Literaturanalyse von Eckman et al. (2003) fallen der Verzicht auf routinemäßige präoperative Gerinnungsuntersuchungen unter Empfehlungen des Evidenzgrades 1 C+. Das heißt, es wurden zwar keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, die Empfehlung stammt jedoch aus Beobachtungsstudien mit überzeugenden Belegen und kann auf die meisten Patienten in der Mehrzahl der Fälle angewendet werden. Zu dem gleichen Schluss kommen Chee und Greaves in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2003.

### **Argumente für die Durchführung eines Gerinnungslabors**

Auch für die Durchführung einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik bei Kindern gibt es einige Argumente: oft sind die am häufigsten durchgeführten Operationen wie Adenotomie oder Tonsillektomie die ersten operativen Eingriffe und somit die ersten wirklich kritischen Situationen für das Gerinnungssystem der jungen Patienten. Jede perioperative Blutung kann im Grunde tödlich verlaufen, wobei Kinder durch die Enge der oberen Luftwege bei Operationen in diesem Bereich besonders gefährdet sind.

Mehrere Studien errechneten für eine laborchemische Routinediagnostik relativ schlechte Werte für Sensitivität und positiv prädiktiven Wert. Trotzdem wird diese Vorgehensweise mit dem Hinweis auf mögliche schlimmen Folgen und eine hohe Morbidität bei Blutungskomplikationen verteidigt (Burk et al. 1992, Handler et al. 1986, Tami et al. 1987, Bolger et al. 1990).

Zudem argumentieren Sandoval et al., dass die Kosten für eine Labordiagnostik im Vergleich zu den Kosten für Anästhesie oder Operateur so gering sind, dass man die

höheren Kosten mit der erreichbaren Risikominderung begründen kann. In der von ihnen durchgeführten Studie konnte bei 21,3% der Patienten mit präoperativ verlängertem aPTT-Wert eine zuvor unbekannte Blutungsneigung diagnostiziert werden (Sandoval et al. 2003).

Immer wichtiger wird der Punkt der medicolegalen Absicherung: Das Versäumnis, präoperativ Gerinnungstests durchgeführt zu haben, kann im Falle einer perioperativen Blutung unter Umständen zum Vorwurf der Fahrlässigkeit führen. Allerdings weisen Eberl et al. (2005) darauf hin, dass das Risiko einer Blutung auch durch Anamnese, körperliche Untersuchung und eine adäquate perioperative Betreuung besser minimiert werden kann als durch eine Labordiagnostik.

### **Stellenwert der Anamnese**

Welche Maßnahmen soll also der Operateur ergreifen, um Kinder mit erhöhtem Blutungsrisiko präoperativ zu identifizieren?

Als effektivstes Screeningmittel gilt vielen Autoren die Eigen- und Familienanamnese eines Patienten.

### **Anamnese und perioperative Blutung**

In einer Studie von Burk et al. (1992) erreichte die Anamnese, welche bei 129 der 1603 erfassten Kinder erhoben wurde und bei 10,8% auffällig war, eine Spezifität von 86% und einen negativ prädiktiven Wert von 68% in Bezug auf eine perioperative Blutung, bei jedoch niedriger Sensitivität.

Licameli et al. (2008) erhoben mittels Fragebogen die Anamnese von 7730 Kindern vor einer geplanten AT/TE und bestimmten dann nur bei auffälliger Anamnese (25,2% der Kinder) laborchemische Gerinnungsparameter. Von diesen Kindern hatten zwar nur 141 (7,2%) pathologische Laborergebnisse, diese bluteten jedoch zu 6,4% nach. Die Sensitivität des Fragebogens allein in Bezug auf eine perioperative Blutung lag bei 18%, die Spezifität relativ hoch bei 93%.

In einer anderen prospektiven Studie an 702 Kindern vor AT/TE war die Anamnese den laborchemischen Gerinnungsparameter in Bezug auf eine perioperative Blutung überlegen: Die Anamnese erreichte eine Sensitivität von 40,7%, der positiv prädiktive Wert lag bei 9,2%, der negativ prädiktive Werte bei 97,6% (Eberl et al. 2005). Die

Autoren folgerten, dass bei einer gut erhebbaren, unauffälligen Anamnese eine Laborkontrolle keine zusätzliche Sicherheit leistet.

Bei Howells et al. (1997) hatte keiner der 339 untersuchten Patienten eine auffällige Eigenanamnese, 2,4% jedoch familiäre Auffälligkeiten. Ein Patient aus dieser Gruppe (12,5%) erlitt eine perioperative Blutung im Vergleich zu 2,5% Nachblutung bei Patienten mit verlängerter aPTT-Messzeit.

Die Anzahl an perioperativen Blutungen lag in unserem Patientenkollektiv mit 5 Kindern (4,2% aller operativen Eingriffe) relativ niedrig, weswegen die Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt ist. Bei 3 Kindern war die Familienanamnese auffällig, wobei jeweils Verwandte ersten Grades von einer Blutungsneigung betroffen waren, ein Kind hatte selbst gehäuft Nasenbluten. Das entspricht einer Blutungsrate von 5,9% (4/68) bei anamnestisch auffälligen Kindern mit OP versus 2,0% bei Kindern mit unauffälliger Anamnese. Bei keinem der Kinder wurde die Diagnose einer Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung gestellt.

### **Anamnese und Gerinnungsstörung**

Bei uns war die Eigenanamnese bei fast der Hälfte der Kinder auffällig (46,7%). Bei 31 dieser Kinder wurde eine Blutungsneigung diagnostiziert (22,5%). Da allerdings auch bei 29,1% der Patienten ohne anamnestische Blutungssymptome eine Gerinnungsstörung vorlag, war die Eigenanamnese in unserer Studie kein signifikanter Prädiktor für eine pathologische Diagnose. Die Sensitivität lag bei 40,3% bei einem positiv prädiktiven Wert von 22,5%. Somit hatte lediglich eines von 5 Kindern mit positiver Eigenanamnese eine Blutungsneigung.

Unabhängig davon erwies sich bei 42,9% der Kinder die Familienanamnese als auffällig, von ihnen litten 30,7% an einer Gerinnungsstörung. Kinder aus „gerinnungsgesunden“ Familien hatten zu 22,5% eine pathologische Diagnose. Trotz fehlender Signifikanz ( $p=0,11$ ) waren Sensitivität und positiv prädiktiver Wert mit 50,7% bzw. 30,7% etwas besser als bei der Eigenanamnese. Dies könnte daran liegen, dass vor allem bei jungen Patienten die Zeitspanne der Eigenanamnese zu kurz ist, um auffällig zu werden, wohingegen sich eine Blutungsneigung bei Erwachsenen häufig bei Operationen oder Geburten demaskiert.

Koscielny et al. (2004) errechneten in ihrer Studie an 5649 erwachsenen Patienten einen positiv prädiktiven Wert von über 99% im Hinblick auf eine Gerinnungsstörung,



wenn die Patienten mindestens 4 Fragen der 12 Fragen umfassenden Anamnese positiv beantworteten. Auch bei uns erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer Gerinnungsstörung mit der Anzahl der auffälligen Punkte der Eigenanamnese. War nur eine Frage positiv beantwortet worden, lag der Anteil an pathologischen Diagnosen bei 21,5%, bei zwei oder mehr Punkten schon bei 25,6%. Koscielny et al. (2004) betonten, dass laborchemische Untersuchungen keinen der Patienten mit Blutungsneigung identifiziert hatten, der vorher nicht schon über eine positive Anamnese aufgefallen war und folgerten, dass durch eine adäquate Anamnese viele unnütze und kostspielige Blutentnahmen verhindert werden könnten.

Eine Veröffentlichung von Acosta et al. (2005) zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen einer positiven Familienanamnese oder einer anamnestischen perioperativen Blutung und der Diagnose einer Gerinnungsstörung. Es wurden in dem Artikel jedoch auch der aPTT- und der Quick-Wert als nützliche Labortests für die Vorhersage einer Koagulopathie genannt.

Sandoval et al. (2002) fanden in einer Untersuchung an 178 Kindern mit rezidivierender Epistaxis heraus, dass die auffällige Familienanamnese als signifikanter Prädiktor für eine Blutungsneigung beim Kind zu werten ist. Das Vorhandensein von Blutungssymptomen beim Kind wie gehäuftes Nasenbluten zeigte jedoch keine signifikante Korrelation.

### **Genaue Erhebung der Anamnese**

Um nun aus einer Anamnese ausreichend Informationen über eine mögliche Blutungsneigung des Kindes zu erfahren, ist es wichtig, die Krankengeschichte möglichst umfassend, aber auch nicht zu ausufernd zu erheben. Der in dieser Studie angewendete standardisierte Fragebogen enthielt deshalb vor allem stichpunktartige Fragen in Ja/Nein-Form mit eventuellen Ergänzungen. Der aufnehmende Arzt stellte den Eltern des Kindes die Fragen, hakte bei Auffälligkeiten gezielt nach und notierte die Antworten (siehe auch 2. „Studiendesign“, S. 34).

Im Gegensatz zu schriftlich ausformulierten Fragebögen ergibt sich jedoch hier das Problem der genauen Wortwahl bei der Vorstellung. Ob zum Beispiel bei der Frage nach Problemen beim Zahnwechsel auch andere orale Symptome wie Zahnfleischbluten miterfasst wurden, hing von der Genauigkeit der Anamnese durch

den Arzt ab. Zudem kann es zu (unbewussten) Suggestivfragen von Seiten des Arztes oder zu sozial erwünschten Antworttendenzen von Seiten der Eltern kommen. In dieser Studie wurde versucht, diese Systemfehler durch eine adäquate Aufklärung der aufnehmenden Ärzte vor Beginn der Erstvorstellungen zu umgehen, um möglichst genaue Informationen zu erhalten und die Anamnese als Screeninginstrument voll nutzen zu können.

Mögliche Ergänzungen zu unserem Fragebogen sind die Erfassung von eventuell stattgefundenen Bluttransfusionen als indirekter Indikator für eine verstärkte Blutung (Rapaport 1983), die Frage nach Impfhämatomen oder Blutungen bei Abfall des Nabels sowie eine getrennte Familienanamnese für Mutter und Vater.

### **Einschränkungen der Aussagekraft von Anamnesen bei jungen Patienten**

Die Eigenanamnese bei Kindern verschiedener Altersklassen ist nicht direkt vergleichbar. Die Anzahl der „kritischen“ Situationen für die Blutgerinnung wie z.B. Verletzungen, Stürze oder Operationen nimmt mit dem Alter zu. Der Anteil an Kindern mit Gerinnungsstörungen in unserer Studie schwankte bei den Kindern mit auffälliger Eigenanamnese in den verschiedenen Altersstufen zwischen 20,0% und 22,8%, bei den Kindern mit unauffälliger Anamnese zwischen 3 und 7 Jahren lag der Anteil bei 24,8%, zwischen 8 und 19 Jahren bei 25,8%.

Hierbei fiel die Gruppe der jüngsten Kinder (bis 2 Jahre) mit negativer Eigenanamnese auf, die zu 54,5% an einer Gerinnungsstörung litten. Die Krankengeschichte dieser Kinder wies in vielen Fällen noch keine Operation oder größere Verletzung auf. Aus der unauffälligen Anamnese konnte in diesen Fällen trotzdem nicht auf eine intakte Blutgerinnung geschlossen werden, da das Gerinnungssystem bisher keinen ausreichenden Herausforderungen unterworfen war. Zu beachten ist jedoch hierbei die relativ geringe Fallzahl von 22 Kindern.

### **Systemische Fehler bei der Anamneseerhebung**

Fehler wie eine nicht ausreichende Anamnese durch die „Vergesslichkeit“ des Arztes oder fehlende Ausführlichkeit der abgefragten Inhalte lassen sich auch mithilfe eines vorgefertigten, ausformulierten Fragebogens vermeiden.

Die Auswertung eines durch den Patienten bzw. dessen Eltern ausgefüllten Fragebogens allein ist jedoch nicht ausreichend. Der Arzt muss bei den als auffällig angegebenen Punkten nachfragen, konkretisieren und gewichten. So gaben

insgesamt 37 Eltern bei uns auf die allgemeine Frage nach einer Gerinnungsstörung in der Familie thrombotische Krankheitsbilder wie Herzinfarkte oder Lungenembolien an. Ohne genaues Nachfragen durch den erhebenden Arzt wäre bei diesen Kindern eventuell die Familienanamnese fälschlicherweise als auffällig gewertet worden.

Auch die ungenaue oder unzuverlässige Angabe über Ereignisse in der Krankengeschichte können die Genauigkeit der Anamnese beeinträchtigen. Kleine, für die Einschätzung der Blutgerinnung jedoch wichtige Operationen wie Adenotomien, Zirkumzisionen oder Zahnextraktionen zählen zu den Eingriffen, die Patienten oder deren Eltern oft vergessen (Rapaport 1983). Die Frage nach vermehrter Blutung wird von vielen ebenfalls nicht richtig beantwortet, da das Ausmaß von Blutungen nicht korrekt eingeschätzt wird. Zur Verlässlichkeit von Anamnesen mit Eltern führten Goddard et al. bereits 1961 eine Studie durch. Darin wurden lediglich 53,0% der schweren Erkrankungen bei den 25 untersuchten Kindern von den Müttern berichtet (Goddard et al. 1961).

### **Spontanmutationen und erworbene Blutungsneigungen**

Aber auch wenn die Anamnese korrekt erhoben wird, können Koagulopathien vorliegen. Kang et al. (1994) betonten in einem Artikel, dass bis zu 25% der Patienten mit nicht näher definierten angeborenen Blutungsneigungen Spontanmutationen oder variable Expressivität der Erkrankung aufweisen und somit auch die Familienanamnese normal sein kann. Zudem gibt es neben den kongenitalen Gerinnungsstörungen auch im Kindesalter erworbene Blutungsneigungen, zum Beispiel durch Vitamin K-Mangel oder Medikamenteneinnahme. Bei diesen Patienten kann die Anamnese ebenfalls unauffällig sein, obwohl sie unter einer Hämostasestörung leiden.

### **Epistaxis und Hämatomneigung in der Anamnese**

Betrachtet man nun die einzelnen Punkte der Eigenanamnese, so fällt auf, dass rezidivierendes Nasenbluten in unserer Studie mit 69 Nennungen das häufigste Symptom war (23,3% aller Kinder). Bei knapp einem Viertel (24,6%) dieser Kinder konnte eine Blutungsneigung diagnostiziert werden. Sandoval et al. (2002) fanden in ihrer Studie bei einem Drittel der Kinder mit Vorstellungsgrund Epistaxis eine Gerinnungsstörung. In dieser Veröffentlichung hatten abgesehen vom Nasenbluten

nur eine auffällige Familienanamnese und überraschenderweise die aPTT-Messzeit einen guten prädiktiven Wert in Bezug auf eine Gerinnungsstörung.

Eine Einteilung der Schwere der Epistaxis war in unserer Studie nicht erfolgt. In einer Untersuchung aus dem Jahr 1988 hatte sich dies aber als sinnvoll erwiesen: In einer Gruppe von Kindern mit schwerer Epistaxis ließ sich damals in 16,7% ein von-Willebrand-Syndrom nachweisen, bei Kindern mit milder Epistaxis nicht. Die Autoren wiesen aber auch daraufhin, dass Frequenz oder Dauer der Epistaxis-Episoden keine verlässlichen quantitativen Aussagen über eine Blutungsneigung zulassen (Katsanis et al. 1988). Nasenbluten kann jedoch das einzige Symptom einer milden Blutungsneigung sein und ist somit in der Anamneseerhebung sehr wichtig (Jones et al. 2003).

Auch eine Hämatomneigung kann auf eine Störung der Hämostase hinweisen, wobei die relativ niedrigen Fallzahlen in unserer Studie dies nicht belegen können. In anderen Veröffentlichungen konnte jedoch festgestellt werden, dass die Häufigkeit großer und multifokaler Hämatome bei Kindern mit einer bekannten Blutungsneigung signifikant höher liegt (Nosek-Cenkowska et al. 1991).

### **Anamnese, körperliche Untersuchung und Diagnose Gerinnungsstörung**

Insgesamt eignete sich die Anamnese allein in unserer Studie nur bedingt für die Vorhersage einer Gerinnungsstörung. Lediglich etwas mehr als ein Viertel der Kinder mit auffälliger Anamnese litten tatsächlich unter einer Blutungsneigung (positiv prädiktiver Wert 25,4%). War die Anamnese komplett unauffällig, konnte immerhin bei knapp drei Viertel von einer intakten Hämostase ausgegangen werden (negativ prädiktiver Wert 72,9%).

Auch der Stellenwert einer körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurde in unserer Studie untersucht. Zwar lässt sich aus dem Vorliegen von Hämatomen oder Petechien nicht mit Sicherheit auf eine Blutungsneigung schließen (der positiv prädiktive Wert lag bei 27,8%), jedoch kann unter Umständen aus der Art der Auffälligkeiten auf die Ursache der Blutung geschlossen werden. So weisen Petechien im allgemeinen eher auf eine Thrombozytopenie oder Thrombozytenfunktionsstörung hin, ausgedehnte Hämatome oder ein Hämarthros kommen gehäuft bei plasmatischen Gerinnungsstörungen vor.

Zu achten ist auch auf eine Reihe klinischer Auffälligkeiten, welche Hinweise auf eine mögliche Grunderkrankung mit Auswirkung auf das Gerinnungssystem geben können, wie zum Beispiel ein Ikterus bei Leberinsuffizienz (Halimeh et al. 2003).

### **Kein eindeutiger Beleg für „richtiges“ präoperatives Vorgehen**

Trotz der Vielzahl von Veröffentlichungen, die sich mit der Problematik „präoperative Diagnose einer Gerinnungsstörung“ befassen, ergibt sich kein einheitliches Bild. Einige Autoren legen sich auf das eine oder andere Vorgehen fest und belegen dies mit Zahlen aus ihren Studien oder ihrer klinischen Erfahrung.

In Anbetracht der Tatsache, dass weder die Laboruntersuchungen noch die Anamnese oder körperliche Untersuchung in unserer Studie signifikante Ergebnisse und gute Werte für Sensitivität und positiv prädiktiven Wert aufwiesen, ist jedoch fraglich, ob für das eine oder andere Vorgehen plädiert werden kann.

Ähnliches stellten Shaw et al. in einer Studie aus dem Jahr 2008 fest. Weder Anamnese noch orientierende Laboruntersuchungen gaben hier ausreichende Sicherheit für die Diagnose einer Gerinnungsstörung, vor allem auch im Hinblick auf die variablen Erscheinungsformen des von-Willebrand-Syndroms (Shaw et al. 2008). Hartnick und Ruben (2000) verglichen mehrere Studien zu der Fragestellung und kamen zu dem Schluss, dass eine ausführliche Anamneseerhebung das Outcome nach einer Operation nicht vorhersagen kann, es auf der anderen Seite aber auch umstritten ist, ob Laborparameter dies leisten können. Bidlingmaier et al. betonen, dass postoperative Blutungen multifaktoriell bedingt sind und somit weder Laborparameter noch eine Anamnese eine Blutung mit hundertprozentiger Sicherheit ausschließen können. Jedoch seien die Blutungen bei sofortigen, adäquaten Maßnahmen in den meisten Fällen kontrollierbar (Bidlingmaier et al. 2009).

### **Weitere Risikofaktoren für eine perioperative Blutung**

Ganz unabhängig von den Gerinnungsstörungen gibt es eine Reihe weiterer Risikofaktoren für intra- oder postoperative Blutungen.

Zuallererst ist hier die Art der Operation zu nennen. Erfahrungsgemäß kommt es bei bestimmten kleineren Eingriffen häufiger zu Nachblutungen als z.B. bei großen Operationen im Bauchraum (Dempfle 2005). Das Blutungsrisiko der geplanten Operation kann nach Coutre 2012 folgendermaßen abgeschätzt werden (Tab. 41):

Tab. 41: Blutungsrisiko verschiedener operativer Eingriffe (nach Coutre 2012)

<p><b>Geringes Risiko</b> (z.B. Lymphknotenbiopsie, Hernienchirurgie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine vitalen Organe betroffen</li> <li>- keine lokale Fibrinolyse</li> <li>- lokale Hämostase funktioniert</li> <li>- begrenztes chirurgisches Präparieren notwendig</li> <li>- Operationssitus gut zugänglich</li> </ul>
<p><b>Mittleres oder hohes Risiko</b> (z.B. Tonsillektomie, orale/nasale Operationen, Laparatomie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vitale Organe betroffen</li> <li>- lokale Fibrinolyse (z.B. Mundraum)</li> <li>- lokale Hämostase ineffektiv</li> <li>- OP oder zugrundeliegende Erkrankung haben hämostatische Auswirkungen</li> <li>- Blutungskomplikationen sind häufig und/oder schränken das Operationsergebnis voraussichtlich ein</li> </ul>

Die Tonsillektomie (TE) zählt somit zu den Eingriffen mit mittlerem oder hohem Risiko, was sich auch in der in der Literatur angegebenen Nachblutungshäufigkeiten zwischen 2% und 4% ausdrückt (Krishna und Lee 2001). Die besondere Problematik bei der TE liegt unter anderem in der variablen Gefäßversorgung der Tonsillen sowie postoperativ in der Gefahr des Abstreifens der Wundbeläge beim Schlucken, Niesen oder Husten.

Ein Patient unserer Studie erlitt nach Durchführung einer Tonsillektomie eine Nachblutung am 9. postoperativen Tag. Das entspricht einer Nachblutungsrate von 4,3% aller Tonsillektomien. Er wurde erneut operiert, benötigte aber keine Bluttransfusion. Die vorhergehenden Untersuchungen sowie die Anamnese zusammengekommen hatten bei diesem Patienten keinen Hinweis auf eine Störung der Blutgerinnung ergeben.

Zwei der in unserer Studie erfassten Blutungen betrafen Kinder mit Adenotomien (4,0% der durchgeführten AT), was aufgrund der allgemein als niedrig angegebenen Blutungshäufigkeit bei dieser Operation auffällig ist. Bei Adenotomien gelten Blutungen als sehr seltene Komplikation in einer Größenordnung von 0,2-0,3% (Crysdale und Russel 1986, Windfuhr et al. 2005). Ein Patient wies dabei einen Lupusinhibitor auf, der andere zeigte normale Laborwerte. Beide Blutungsereignisse

(eines intra-, das andere postoperativ) benötigten jedoch keine Nachoperation und wurden lediglich beobachtet.

Neben der Operationsart werden in verschiedenen Studien auch die Art der Narkose (Vollnarkose versus Lokalanästhesie), die Operationsindikation, verschiedene Operationsverfahren oder das Geschlecht der Patienten als Einflussgrößen auf die Blutungshäufigkeit diskutiert. Verschiedene Veröffentlichungen sehen ein erhöhtes Blutungsrisiko bei älteren Patienten (Wei et al. 2000, Windfuhr und Chen 2002, Schmidt et al. 1990, Meulen 2004). Details zu Operationstechnik, Narkoseart oder ähnliche mögliche Einflussfaktoren konnten in dieser Studie in Rahmen der telefonischen Nacherhebung jedoch nicht festgehalten werden.

Bei allen Überlegungen und Literaturrecherchen zu perioperativen Blutungen muss beachtet werden, dass die Definition von Blutungsereignissen in den verschiedenen Veröffentlichungen äußerst heterogen ist. Ein direkter Vergleich ist somit oft nur eingeschränkt möglich.

### **Zeitpunkt von perioperativen Blutungen**

Der Zeitpunkt von Blutungen im Rahmen von Operationen ist ebenfalls ein Thema vieler Veröffentlichungen, unter anderem unter dem Gesichtspunkt der Realisierbarkeit von ambulanten Eingriffen. Die fünf in dieser Studie erfassten perioperativen Blutungen können zu dieser Fragestellung keine ausreichenden Antworten bieten. Zwei Ereignisse waren eindeutig als sekundär einzustufen (nämlich am 3./4. postoperativen Tag nach AT bzw. am 9. Tag nach TE), eine als intraoperativ. Der Zeitpunkt der beiden anderen Blutungen wurde nicht erfasst. Beide Kinder mit sekundärer Nachblutung hatten in unserem Haus keine definierte Störung der Blutgerinnung aufgewiesen.

### **Diagnose von-Willebrand-Syndrom**

Insgesamt ließ sich bei 77 der 296 (26,0%) Studienteilnehmer eine Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung nachweisen, davon bei 33 Kindern ein gesichertes sowie bei 32 Kindern ein wahrscheinliches von-Willebrand-Syndrom („Grauzone“). Das entspricht einem Anteil von 11,1% bzw. 10,8% an allen Kindern. Die Prävalenz des vWS in der Normalbevölkerung wird mit bis zu 1% angegeben. Der deutlich höhere Anteil in unserer Studie lag an der Vorselektion der untersuchten

Kinder, welche bereits klinische, anamnestische oder laborchemische Auffälligkeiten aufwiesen. Andere Studien mit ähnlichen Vorbedingungen zeigten ebenso hohe Zahlen (11,1% vWS bei Shah et al. 2006). Die Verteilung der vWS-Typen entsprach ungefähr den gängigen Literaturangaben: Unter einem vWS Typ 1 litten 84,8%, einen Typ 2 wiesen 15,2% auf.

Die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms stellt Hämostaseologen immer wieder vor Probleme. Schleimhautblutungen oder eine Hämatomneigung treten beim vWS gehäuft auf. Die Zahlen unserer Studie belegten dies nicht eindeutig (Hämatomneigung bei 30,8% der vWS-Patienten versus 23,5% der Kinder mit anderer Diagnose, gehäufte Epistaxis bei 27,3% versus 23,5%). Auf der anderen Seite litten 42,9% der Patienten mit Hämaturie an einem von-Willebrand-Syndrom oder erhielten die Diagnose Grauzone, bei den Kindern mit Blut im Stuhl lag der Anteil bei 30,0%.

Andere Veröffentlichungen zeigen ebenfalls die Unzuverlässigkeit der Anamnese bei vWS: Auch leichtere Voroperationen wie Adenotomien verliefen bei de Diego et al. (1999) trotz vWS problemlos. Die Familienanamnese zeigt aufgrund der variablen Expressivität des Syndroms eventuell ebenfalls keine Auffälligkeiten.

### **Laborchemische Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms**

Kleinschmidt et al. (2002) unterschieden in einer Veröffentlichung zwischen Screeningmethoden bei Verdacht auf ein vWS, Bestätigungstests sowie Differenzierungstestverfahren der einzelnen vWS-Typen.

Als Screeningparameter ist unter anderem die aPTT-Messzeit im Gespräch. 19 der 33 Kinder mit der Diagnose eines vWS stellten sich aufgrund eines extern verlängerten aPTT-Wertes vor. Bei zwölf dieser Kinder war die Blutentnahme präoperativ durchgeführt worden. Wäre vor der geplanten Operation auf die Labordiagnostik verzichtet worden, wäre möglicherweise die Diagnose des von-Willebrand-Syndroms bei diesen 12 Kindern verschleppt worden.

Jedoch eignet sich die aPTT-Messzeit allein nach Auffassung vieler Autoren nicht als Screeningtest für das vWS (so u.a. Spannagl und Schramm 2001). In verschiedenen Veröffentlichungen hatten Kinder mit nachträglich diagnostiziertem vWS präoperativ unauffällige aPTT-Zeiten (De Diego et al. 1999, Kleinschmidt et al. 2002). Die erneute Abnahme bei Erstvorstellung zeigte auch bei 57,6% unserer vWS-Patienten



einen normalen aPTT-Wert. Dagegen wies der aPTT-Wert in einer Studie von Lippi et al. an 204 Patienten eine Sensitivität von 100% im Hinblick auf ein vWS auf, allerdings erst nach Ausschluss anderer Gründe einer aPTT-Verlängerung wie Lupusinhibitoren (Lippi et al. 2007).

Auch wenn die Globalwerte aPTT und Quick in der Studie von Acosta et al. (2005) bei wiederholter Abnahme und normalen Ergebnissen einen negativ prädiktiven Wert von über 95% in Bezug auf eine Gerinnungsstörung zeigten, fand sich letztendlich bei 3,4% der Patienten dennoch ein vWS. Diese Erkrankung scheint sich also einem Screening durch die aPTT-Messzeit zu entziehen.

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, kann der vWF-Spiegel deutlich schwanken. Zwar hat auch die Blutgruppe einen Einfluss auf den vWF-Level, jedoch betonen Sadler et al. (2000), dass die Werte zusätzlich durch andere Faktoren wie z.B. Stress so stark beeinflusst werden, dass blutgruppenabhängige Normwerte keinen Sinn machen würden. In unserer Studie wurde die Blutgruppe nicht in die Auswertung miteinbezogen, da ergänzende Diagnosekriterien angewandt wurden und zum Beispiel kein Kind bei erniedrigten vWF-Werten bei Blutgruppe 0 als „sicher gesund“ diagnostiziert worden wäre.

### **Rolle der Plättchenfunktionsanalyse PFA-100**

Eine relativ neue Laboruntersuchung scheint sich als Screeningtest für ein von-Willebrand-Syndrom zu eignen: die Plättchenfunktionsanalyse PFA-100 mit Epinephrin oder ADP.

Durch den Test können plättchenbeeinflussende Medikationen oder Plättchenfunktionsstörungen erkannt oder eine Therapie mit Aspirin oder DDAVP überwacht werden (Koscielny et al. 2004). In verschiedenen Studien erreichte der PFA-100-Wert für ADP eine Sensitivität von bis zu 90% für das vWS bei einer Spezifität von 95% und erwies sich als deutlich besserer Screeningtest als die Blutungszeit (Dean et al. 2000, Cariappa et al. 2003). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Koscielny et al. (2004) in ihrer Studie mit Erwachsenen vor elektiven Operationen. Hier erreichte der PFA-100-Wert für Epinephrin eine Sensitivität von 90,8% im Hinblick auf Gerinnungsstörungen allgemein bei einem positiv prädiktiven Wert von 81,8%. Cattaneo et al. (1999) errechneten eine Sensitivität von 88% bzw. 87% für PFA-100-ADP bzw. PFA-100-Epinephrin bei ebenfalls hohen Spezifitäten

von 95%. Die Normwerte der PFA-100 Verschlusszeiten sind bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar und unabhängig von der Größe der zur Blutentnahme verwendeten Nadel (Carcao et al. 1998).

Favaloro (2001) und Dean et al. (2000) schlossen in ihren Veröffentlichungen, dass die PFA-100 mit ihrer einfachen Durchführbarkeit und hohen Sensitivität ein sehr guter Screeningtest für eventuelle Blutungsneigungen ist, aber nicht spezifisch auf eine bestimmte Krankheit hindeutet.

Trotzdem unterliegt auch die PFA-100 gewissen Einschränkungen. Sie ist anfällig für Verfälschungen durch abnorme Thrombozytenzahlen oder einen pathologischen Hämatokrit und sollte deswegen nur in Kenntnis des Blutbildes interpretiert werden. Zudem bleibt die Diagnose eines vWS Typ 1 aufgrund von nur leicht veränderten oder schwankenden vWF-Spiegeln eine Herausforderung (Harrison 2005, Liesner et al. 2004). Dies könnte erklären, wieso die PFA-100 in unserer Studie keine herausragenden Vorhersagewerte in Bezug auf das vWS zeigte: Die PFA-100-Epinephrin Verschlusszeit (41 Kinder mit verlängerten Werten) erreichte eine Sensitivität von 34,0%, nicht ganz die Hälfte dieser Kinder wies ein vWS auf (positiv prädiktiver Wert 43,9%). Nur 6 der PFA-100-ADP-Zeiten lagen oberhalb des Normbereichs. Immerhin zwei Drittel dieser Kinder hatten eine pathologische Diagnose trotz einer niedrigen Sensitivität von 8,0%. Mehr als ein Drittel (36,4%) der Kinder mit normalen PFA-ADP- und PFA-Epinephrin-Werten litt dennoch unter einem vWS.

Somit kann argumentiert werden, dass die Untersuchung mittels PFA-100 bei verdächtigen Patienten durchaus aufgrund ihres hohen negativ prädiktiven Wertes zum Ausschluss eines vWS herangezogen werden kann, umgekehrt durch abnorme Verschlusszeiten aber nicht auf ein vWS geschlossen werden kann. Eine aktuelle Studie aus Österreich folgert deshalb, dass auch die PFA-100 sich nicht als Screeningparameter für alle Kinder vor operativen Eingriffen eignet, wenn sich aus der Anamnese keine Verdachtsmomente für eine Blutungsneigung ergeben (Roschitz et al. 2007).

In unserer Studie wären mindestens 16 der Kinder mit vWS auch ohne Bestimmung der PFA-100 durch die Anamneseerhebung auffällig geworden (48,5%), bei den Kindern mit der Diagnose einer vWS-Grauzone immerhin mindestens 50,0%.

Es zeigt sich also, dass die Frage nach dem Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms nicht einfach beantwortet werden kann. Patienten und ihre Familie müssen mehrmals untersucht werden, um eine eindeutige Aussage treffen zu können (Rodeghiero 2002). Dies spiegelt sich wider in der hohen Anzahl an „vWS-Grauzonen“ in unserem Patientenkollektiv (10,8% aller Patienten).

## 6. Zusammenfassung

Die präoperative Diagnose von Gerinnungsstörungen bei Kindern stellt eine Herausforderung dar. Laborchemische Globalwerte wie aPTT- und Quick-Wert haben sich als Screeninginstrumente bereits in mehreren Studien als problematisch erwiesen, werden jedoch weiterhin oft verwendet.

Die Abteilung Pädiatrische Hämostaseologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital München hatte mit dieser Studie das Ziel, zur Etablierung eines standardisierten Vorgehens zur Erkennung von Blutungsneigungen bei Kindern beizutragen. Dafür wurden 296 Patienten, welche sich zur Gerinnungsdiagnostik in der Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München vorstellten, prospektiv untersucht und die Ergebnisse der ausführlichen Labordiagnostik, des Anamnesefragebogens und der körperlichen Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer Hämostasestörung mit Blutungsneigung bewertet. Zudem wurden die Eltern nach der Vorstellung telefonisch zum weiteren Verlauf und eventuell durchgeführten Operationen befragt.

Die Zahlen dieser Studie sowie weiterer Veröffentlichungen belegen, dass ein generelles, unselektives Laborscreening bei Kindern zum Ausschluss einer Blutungsneigung nicht zielführend ist.

In unserer Studie stieg der negativ prädiktive Wert einer unauffälligen Anamnese durch Ergänzung mit Globalwerten lediglich um 0,3%. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Gerinnungsstörung erhöht sich also durch pathologische Laborergebnisse bei unauffälliger Anamnese nicht wesentlich, so dass die Bestimmung von aPTT- und Quick-Wert keinen ausreichenden diagnostischen Nutzen hat, um das Trauma, den Aufwand und die Mehrkosten einer Blutentnahme bei Kindern zu rechtfertigen.

Verschiedene Empfehlungen tragen dieser Erkenntnis inzwischen Rechnung und sehen eine auffällige Anamnese als Eingangskriterium für eine weitergehende laboranalytische Gerinnungsdiagnostik. Albert et al. (2009) vom Kompetenzzentrum Hämostaseologie Rheinland-Pfalz-Saarland argumentieren zwar, dass Thrombozytopenien als häufigste klinisch relevante Koagulopathie durch eine präoperative Labordiagnostik aufgedeckt werden. Dies lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf das pädiatrische Klientel übertragen. In unserer Studie lagen 11,1% der

Thrombozytenzahlen unterhalb des Normbereichs, alle aber über 100.000/ $\mu$ l und somit oberhalb der Grenze für Spontanblutungen.

Die genaue Erhebung der Anamnese erfordert einen standardisierten Fragenkatalog gekoppelt mit der Möglichkeit, bei Unklarheiten nachzuhaken sowie sozial erwünschte Antworten und subjektive Einschätzungen der Eltern auszufiltern. Nach unseren Daten waren vor allem Kinder mit anamnestisch Blut in Urin oder Stuhl von einer Gerinnungsstörung betroffen, wohingegen gehäufte Hämatome zu einem geringeren Teil auf eine Blutungsneigung zurückzuführen waren. Die Entwicklung eines generellen Gewichtungssystems der Symptome im Hinblick auf ihre Vorhersagekraft für das Vorliegen einer Hämostasestörung war im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich und bleibt zukünftigen Studien vorbehalten.

Ist die Anamnese nicht in ausreichendem Maße erhebbar, sollte eine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt werden. Bei Patienten unter zwei Jahren sollte die Indikation zur Labordiagnostik ebenfalls großzügig gestellt werden, da aufgrund der kurzen Zeitspanne der Eigenanamnese eventuell vorhandene Blutungsneigungen noch nicht zum Vorschein getreten sein könnten. Trotz unauffälliger Eigenanamnese lag in dieser Gruppe in unserer Studie der Anteil an Gerinnungsstörungen bei 54,5%. Dabei muss vor allem auch das häufige von-Willebrand-Syndrom adäquat ausgeschlossen werden, welches durch die Globaltests nicht erfasst wird.

Hauptvorstellungsgrund dieser Studie war ein extern verlängerter aPTT-Wert. Knapp die Hälfte der zuvor auffälligen aPTT-Zeiten erwies sich unter anderem durch eine korrekte Präanalytik mit adäquater Blutabnahme, eine zügige Weiterverarbeitung der Blutproben sowie die Verwendung geeigneter Reagenzien bei Abnahme in unserem Haus als normal.

Zudem zeigten sich Lupusantikörper für 60,6% der externen aPTT-Verlängerungen verantwortlich. Da noch nicht vollständig geklärt ist, ob bei dieser Diagnose tatsächlich von einer normalen Blutgerinnung beim Kind auszugehen ist, greift hier die Empfehlung, neben dem Labor die klinischen Symptome des Kindes und die Anamnese in die Überlegungen mit einzubeziehen und bei anstehenden Operationen prophylaktisch Tranexamsäure (Cyklokapron®) zu verabreichen.

Ein Drittel der bei Erstvorstellung geplanten Operationen dieser Studie wurden letztendlich nicht durchgeführt, bei immerhin 21,3% aufgrund einer im Verlauf nicht mehr bestehenden Notwendigkeit. Gerade bei Kindern sollte die Indikation zu elektiven HNO-Operationen sehr streng gestellt werden, da auch trotz korrekter Anamneseerhebung nicht alle Blutungsneigungen entdeckt werden können und unabhängig davon ein generelles Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen besteht. Umso wichtiger ist die ausreichende postoperative Überwachung der Patienten sowie die Aufklärung der Eltern über das richtige perioperative Verhalten, so dass im Falle einer Blutung schnell und korrekt gehandelt werden kann.

Inzwischen wird die Labordiagnostik vor elektiven Operationen bei Kindern in Deutschland überwiegend restriktiv gehandhabt. Zusammen mit den noch ausstehenden Ergebnissen der weiteren Studienorte dieser multizentrischen Studie kann diese Arbeit hoffentlich zur Entwicklung der noch fehlenden, evidenz- und erfahrungsbasierten, interdisziplinären Leitlinien zur präoperativen Gerinnungsdiagnostik beitragen. Durch das niedrige Kosten-Nutzen-Verhältnis der routinemäßigen Labordiagnostik ist sie sowohl vom ökonomischen Standpunkt aus als auch im Sinne des Patientenwohles abzulehnen.

## 7. Literaturverzeichnis

### A:

Acosta M, Edwards R, Jaffe I et al. (2005). A practical approach to pediatric patients referred with an abnormal coagulation profile.  
Arch Pathol Lab Med 2005; 129 (8): 101–106

Adcock DM, Marlar RA (1992). Activated partial thromboplastin time reagent sensitivity to the presence of lupus anticoagulants.  
Arch pathol Lab Med 1992;116:837–40

Aguilar CF, Cuesta LJF (2001). Anticuerpos antifosfolípido en población pediátrica asintomática.  
An Esp Pediatr 2001; 54:444-449

Albert FW, Eichler H, Haubelt H et al. (2009). Laboranalytischer Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese vor elektiven Eingriffen? Ja!  
Hämostaseologie 2009;29: 58 – 63

American Academy of Otolaryngology Head- and NeckSurgery (2000a). Clinical Indicators Adenoidectomy  
<http://www.entnet.org/Practice/Adenoidectomy.cfm>

American Academy of Otolaryngology Head- and NeckSurgery (2000b). Clinical Indicators Myringotomy and Tympanostomy Tubes  
<http://www.entnet.org/Practice/Myringotomy-and-Tympanostomy-Tubes.cfm>

American Academy of Otolaryngology Head- and NeckSurgery (2000c). Clinical Indicators Tonsillectomy, Adenoidectomy, Adenotonsillectomy  
[http://www.entnet.org/Practice/upload/TA\\_Adenotonsillectomy-CI\\_May-2012-2.pdf](http://www.entnet.org/Practice/upload/TA_Adenotonsillectomy-CI_May-2012-2.pdf)

Andrew M, Vegh P, Johnston M et al. (1992). Maturation of the hemostatic system during childhood.  
Blood 1992;80: 1998-2005

Andrew M (1997). The Relevance of Developmental Hemostasis to Hemorrhagic Disorders of Newborn.  
Sem Perinat 1997; 21(Volume 1):70 – 85

Asaf T, Reuveni H, Yermiahu T et al. (2001). The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time aPTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy.  
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001;61:217-222

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010). Wissenschaftlich begründete Leitlinien für Diagnostik und Therapie.  
<http://www.awmf-online.de>

## **B:**

Barthels M, von Depka M (2003). Das Gerinnungskompandium; Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen.  
Georg Thieme Verlag 2003, Stuttgart, New York

Bartsch H, Schmiedeke E, Tröbs RB (2008): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. AWMF-Leitlinie Phimose und Paraphimose, Nr. 006/052, 2008  
<http://www.awmf-online.de>

Becton DL, Stine KC (1997). Transient lupus anticoagulants associated with hemorrhage rather than thrombosis: The hemorrhagic lupus anticoagulant syndrome  
The Journal of Pediatrics 1997, Vol 130(Issue 6):998-1000

Bergmann F (2003). Rationelle Diagnostik bei Blutungsneigung.  
Pädiatrie hautnah 2003;8:374-378

Bermas BL, Schur PH (2010). Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome  
Up to Date, <http://www.uptodate.com>, Version 18.1

Bidlingmaier C, Eberl W, Kurnik K (2007). Perioperatives Gerinnungsmanagement im Kindesalter.  
UNI-MED Verlag AG Bremen, 1. Auflage 2007

Bidlingmaier C, Eberl W, Knöfler R et al. (2009). Haemostatic testing prior to elective surgery in children? Not always!  
Hämostaseologie 2009; 29: 64 – 67

Bolger WE, Parsons DS, Potempa L (1990). Preoperative hemostatic assessment for the adenotonsillectomy patient.  
Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 103 (3): 396-405

Burk CD, Miller L, Handler SD et al. (1992). Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy.  
Pediatrics 1992; 89: 691-695

## **C:**

Cameron JS, Frampton G (1990). The antiphospholipid syndrome and the lupus anticoagulant. Pediatr Nephrol 1990; 4: 663 – 679

Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA et al. (1998). The Platelet Function Analyzer (PFA-100®): a novel in-vitro system for evaluation of primary haemostasis in children.  
British Journal of Haematology 1998; 101: 70 – 73

Cariappa R, Wilhite T, Parvin C et al. (2003). Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems.  
J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 474–479



Casais P, Meschengieser SS, Gennari LC et al. (2004). Morbidity of lupus anticoagulants in children: a single institution experience. *Thromb Res* 2004; 114: 245-249.

Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F et al. (2003). Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003; 88: 94-108

Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A et al. (1999). Evaluation of the PFA-100-system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Hemost* 1999; 82: 35-39

Chee YL, Greaves M (2003). Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. *Hematol J* 2003; 4 (6): 373- 378

Cobas M (2001). Preoperative assessment of coagulation disorders. *Int Anesthesiol Clin* 2001; 39 (1): 1-15

Coutre S (2012). Preoperative assessment of hemostasis  
Up to date Version 18.1, <http://www.uptodate.com>

Crysdale WS, Russel D (1986). Complications of tonsillectomy and adenoidectomy in 9409 children observed overnight. *Can Med Assoc J* 1986; 135: 1139 – 1142

## **D:**

De Diego JI, Prim MP, Rodriguez E et al. (1999). Von Willebrand disease as cause of unanticipated bleeding following adeno-tonsillectomy. *Intern J of Pediatric Otorhinolaryngology* 1999; Vol 49 (Issue 3): 185-188

Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD et al. (2000). Von Willebrand disease in a pediatric-based population comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. *Thromb Haemost* 2000; 84: 401–409

Dempfle CE (2005). Perioperative Gerinnungsdiagnostik. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2005; 153: 585-595

Derkey CS (2000). A cost-effective approach for preoperative hemostatic assessment in children undergoing adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 688

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin DGAI (1998). Leitlinien zur anästhesiologischen Voruntersuchung. *Anästh. Intensivmed* 1998; 39: 204-205

Diggs LW (1958). Diagnosis of Hemorrhagic Diseases: Evaluation of Procedures: II. Preoperative Tests.  
Calif Med 1958; 88 (1): 16-9

## **E:**

Eberl W (2006). Präoperative Gerinnungsdiagnostik. Risikokinder verlässlich identifizieren.  
Pädiatrie hautnah 2006; 1: 27 – 32

Eberl W, Wendt I, Schroeder HG (2005). Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie.  
Klin Pädiatr 2005; 217: 20-24

Eberl W, Sandvoss A, Bergmann F (1996). Probleme der präoperativen Gerinnungsdiagnostik vor Adenotomien und Tonsillektomien.  
Pad Prax 1996; 50: 397-403

Eckman MH, Erban JK, Singh SK et al. (2003). Screening for the risk for the bleeding or thrombosis.  
Annals of Internal Medicine 2003; 138: 15-24

## **F:**

Favaloro EJ (2001). Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytic variables, benefits and limitations.  
Haemophilia 2001; 7: 170-179

## **G:**

Gallistl S, Muntean W, Leschnik B et al. (1997). Longer aPTT values in healthy children than in adults: no single cause.  
Thromb Res 1997; 88: 255-9

Ganzer U, Arnold W (2001). Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Chronische Tonsillitis. Nr. 017/024, 2001b  
[http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/hno\\_II24.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/hno_II24.htm). (08.07.2005)

Goddard KE, Broder G, Wenar C (1961). Reliability of pediatric histories.  
Pediatrics 1961; 28: 1011 – 1018

## **H:**

Halimeh S, Kosch A, Carl A et al. (2003). Hämostaseologische Abklärung der klinisch relevanten Blutungsneigung im Kindesalter.  
J Lab Med 2003; 27: 371-376

Hanly JG (2003). Antiphospholipid syndrome: an overview.  
CMAJ 2003; 168: 1675-1682

Handler SD, Miller L, Richmond KH et al. (1986): Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management  
Laryngoscope 1986; 96 (11): 1243 - 1247

Harrison P (2005). The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults.  
Br J Haematol 2005; 130: 3-10

Hartnick C, Ruben RJ (2000). Preoperative Coagulation Studies Prior to Tonsillectomy.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 684-686

Hiller E, Riess H (2002). Hämorrhagische Diathese und Thrombose: Grundlagen, Klinik, Therapie; ein praxisbezogener Leitfaden für Ärzte und Studierende.  
Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 3. Aufl. 2002

Hörmann K (2006). Gemeinsame Stellungnahme zur Notwendigkeit präoperativer Gerinnungsdiagnostik vor Tonsillektomie und Adenotomie bei Kindern  
Laryngo-Rhino-Otol 2006; 85(8): 580-581

Houry S, Georgeac C, Hay JM et al. (1995). A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests.  
The French Association for Surgical Research Am J Surg 1995; 170: 19-23

Howells RC, Wax MK, Ramadan HH (1997). Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy.  
Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: 628-632

## **J:**

Jones GL, Browning S, Phillips J (2003). The Value of Coagulation Profiles in Epistaxis Management.  
Int J Clin Pract 2003; 57 (7): 577 - 578

## **K:**

Kang J, Brodsky L, Danziger I et al. (1994). Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy (T and A) hemorrhage.  
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1994; 28: 157–165

Katsanis E, Luke KH, Hsu E et al. (1988). Prevalence and significance of mild bleeding disorders in children with recurrent epistaxis.  
The Journal of Pediatrics 1988; 113 (number 1, part 1): 73 – 76

Kitchens CS (2005). To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT?  
J Thromb Haemost 2005; 3: 2607-2611

Kleinschmidt S, Fuchs-Buder T, Wilhelm W et al. (2002). Die perioperative Therapie des Von-Willebrand-Syndroms.  
Anaesthesist 2002; 51: 825-834

Klinge JM, Eberl W, Lischetzki G (2004). Die präoperative aPTT-Verlängerung. Diagnosen und klinische Bedeutung.  
Pädiat Prax 2004; 65: 57-66

Koscielny J, Ziemer S, Radtke H et al. (2004). A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis.  
Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10: 195-204

Krishna P, Lee D (2001). Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis.  
Laryngoscope 2001; 111: 1358-1361

Kunkel M (2012). Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). Leitlinie Operative Entfernung von Weisheitszähnen.  
<http://www.zzq-berlin.de/leit.htm>

Kurnik K (2004). Hämostaseologie in der Pädiatrie.  
Hämostaseologie 2004; 24: 116–22

## **L:**

Lange B, Wessel L (2010). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. AWMF Leitlinie Leistenhernie, Hydrozele. Nr. 006/030, 2010  
<http://www.awmf-online.de>

Largent V, Deneys V, Brichard B et al. (2005). Bleeding diathesis in a child with normal screening tests: think about fibrinolysis.  
Eur J Pediatr 2005; 164: 587 – 588

Lawrence LKL (2010). Overview of hemostasis  
Up to date Version 18.1, <http://www.uptodate.com>

Lawrie AS, Kitchen S, Purdy G et al. (1998). Assessment of Actin FS and Actin FSL sensitivity to specific clotting factor deficiencies.  
Clin Lab Haematol 1998; 20: 179-186

Licameli GR, Jones DT, Santosuosso J et al. (2008): Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy.  
Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139 (4): 546 – 550

Liesner R, Hann I, Khair K (2004). Non-accidental injury and the haematologist. The causes and investigation of easy bruising.  
Blood Coagulation and Fibrinolysis 2004; 15 (supp 1): 41 – 48

Lippi G, Franchini M, Poli G et al. (2007). Is the activated partial thromboplastin time suitable to screen for von Willebrand factor deficiencies?  
Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18(4): 361-4

## **M:**

Male C, Lechner K, Eichinger S et al. (1999). Clinical significance and course of lupus anticoagulants in children.  
J Pediatr 1999; 134: 199-205

Male C, Lechner K, Speiser W et al. (2000). Transient Lupus Anticoagulants in Children: Stepwise Disappearance of Diagnostic Features.  
Thromb Haemost 2000; 83: 174 – 175

Manco-Johnson MJ, Nuss R (1995). Lupus Anticoagulant in Children With Thrombosis. American Journal of Hematology 1995; 48: 240-243

Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F (2010). Rare (recessivley inherited) coagulation disorders  
Up to Date Version 18.1, <http://www.uptodate.com>

Mayatepek E (2007). Pädiatrie  
Urban & Fischer Verlag 1. Auflage 2007, Elsevier GmbH, München

Mayer B, Lösel A, Rolf N et al. (2005). Das häufige Problem der verlängerten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bei Kindern – Retrospektive Datenanalyse eines pädiatrischen Gerinnungszentrums.  
Zusammenfassung der geladenen und freien Vorträge sowie Posterbeiträge zur 101. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 29.09. – 02.10.2005, Bremen  
[www.mh-hannover.de/tagungen/abs/dgkj2005/web/pdf/k071.pdf](http://www.mh-hannover.de/tagungen/abs/dgkj2005/web/pdf/k071.pdf)

Meulen JVD (2004). Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage (National Prospective Tonsillectomy Audit).  
Lancet 2004; 364: 697 – 702

Miller CH, Haff E, Platt SJ et al. (2003). Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race.  
J Thromb Haemost 2003; 1: 2191–2197

Mingers AM, Sutor AH (1992). Lupusinhibitoren im Kindesalter.  
Hämostaseologie 1992; 12: 101-106

Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V et al. (2006). Developmental Hemostasis. Impact for clinical hemostasis laboratories.  
Thromb Haemost 2006; 95: 362 - 372

Munro J, Booth A, Nicholl J (1997). Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. Health Technol Assess 1997; 1: 1-62

## **N:**

National Institute for Clinical Excellence (2003) Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery.  
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG003NICEguideline> (04.11.2006)

Nosek-Cenkowska B, Cheang MS, Pizzi NJ et al. (1991): Bleeding/bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders.  
Thromb Haemost 1991; 65 (3): 237 – 241

## **P:**

Patel RI, DeWitt L, Hannallah RS (1997). Preoperative laboratory testing in children undergoing elective surgery: analysis of current practice.  
J Clin Anesth 1997; 9: 569-575

Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer P et al. (2007). Präoperative Blutungsanamnese – Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin.  
Der Anaesthetist 2007; 56: 604 – 611

Pötzsch B, Madlener K (2002). Gerinnungskonsil.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage 2002, S. 42

## **R :**

Rapaport SI (1983). Preoperative hemostatic evaluation : Which tests, if any?  
Blood 1983; 61 (2): 229-231

Ravelli A, Martini A, Burgio GR (1994). Antiphospholipid antibodies in Paediatrics.  
European Journal of Pediatrics 1994; 153: 472-479

Rodeghiero F (2002). Von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine.  
Haemophilia 2002; 8: 292-300

Roschitz B, Thaller S, Koestenberger M et al. (2007). PFA-100 Closure Times in Preoperative Screening in 500 pediatric patients. Thromb Haemost 2007; 98: 243-247

## **S:**

Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. (2000). Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000; 84: 160-174

Sandoval C, Dong S, Visintainer P et al. (2002). Clinical and Laboratory Features of 178 Children With Recurrent Epistaxis. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 47-49

Sandoval C, Garcia C, Visintainer P et al. (2003). The Usefulness of Preoperative Screening for Bleeding Disorders. Clin Pediatr 2003; 42: 247 – 250

Sax F (2007). Abklärung von angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik – Therapie – Verlauf  
[edoc.ub.uni-muenchen.de/7496/1/Sax\\_Franz.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/7496/1/Sax_Franz.pdf)

Scheckenbach K, Bier H, Hoffmann TK et al. (2008). Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie. HNO 2008; 56: 312-320

Schmidt JL, Yaremchuk KL, Mickelson SA (1990). Abnormal coagulation profiles in tonsillectomy and adenoidectomy patients  
Henry Ford Hosp Med J. 1990;38(1):33-5.

Segal J, Dzik WH (2005). Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. Transfusion 2005; 45 (9): 1413-1425

Shah M, O’Riordan MA, Alexander SW (2006). Evaluation of Prolonged aPTT Values in the Pediatric Population. Clin Pediatr 2006; 45: 347 – 353

Shaw PH, Reynolds S, Gunawardena S (2008). The Prevalence of Bleeding Disorders Among Healthy Pediatric Patients With Abnormal Preprocedural Coagulation Studies. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2008; 30(2): 135-141

Sié P (2000). Assays for Lupus Anticoagulant Antibodies. Haemostasis 2000; 30: 12

Singh AK, Kizer J, Lazarchick J (1988). Lupus Anticoagulants in Children. Annals of Clinical and Laboratory Science 1988; 18 (5): 384 – 387

Silbernagl S, Lang F (2005). Taschenatlas der Pathophysiologie.  
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2. Auflage 2005

Spannagl M, Schramm W (2001). Willebrand-Jürgens-Syndrom.  
Anaesthesist 2001; 50: 192-193

Statistisches Bundesamt (2003): Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und –  
patienten.  
Fachbuchserie 2003, 12

## **T:**

Tami TA, Parker GS, Taylor RE (1987). Post-tonsillectomy bleeding: an evaluation of  
risk factors. Laryngoscope 1987; 97: 1307 – 1311

## **W:**

Wei JL, Beatty CW, Gustafson RO (2000). Evaluation of posttonsillectomy  
hemorrhage and risk factors.  
Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123: 229 – 235

Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S (2005). Hemorrhage following tonsillectomy and  
adenoidectomy in 15.218 patients.  
Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 281-6

Windfuhr JP, Chen YS (2002). Incidence of post-tonsillectomy hemorrhage in  
children and adults: a study of 4848 patients.  
Ear Nose Throat J 2002; 81: 626-628

World Federation of Hemophilia (2005). Frequently asked questions about  
hemophilia  
<http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637> (letztes Update Mai 2012)

## **Z:**

Zahnert T (2011). Leitlinie der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und  
Hals-Chirurgie: Leitlinie Adenoide Vegetation / Rachenmandelhyperplasie, Nr.  
017/021, 2011  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-021.html>

Zehnder JL (2010). Clinical use of coagulation tests  
Up to Date Version 18.1, <http://www.uptodate.com>

Zwack GC, Derkay CS (1997). The utility of preoperative hemostatic assessment in  
adenotonsillectomy.  
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1997; 39: 67-76



## 8. Sonstige Verzeichnisse

### 8.1 Abkürzungen und Akronyme

Tab. 42

ADP	Adenosindiphosphat
AP	Alkalische Phosphatase
APA	Antiphospholipid-Antikörper
APC	aktiviertes Protein C
APS	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
AT	Adenotomie
ATIII	Antithrombin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CRP	C-reaktives Protein
DDAVP	Desmopressin
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DRVVT	Dilute Russell Viper Venom Test
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPI	Epinephrin
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GP	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LA	Lupusantikoagulans, Lupusantikoagulanzen
LI	Lupusinhibitor(en)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
min	Minute
n	Anzahl
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PFA	Plättchenfunktionsanalyse

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
sec	Sekunde
TE	Tonsillektomie
TF	Tissue Factor, Gewebefaktor
t-PA	Gewebsplasminogen-Aktivator
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWF:AG	von-Willebrand-Faktor-Antigen
vWF:CBA	von-Willebrand-Faktor-Kollagenbindungsaktivität
vWF:RCCP	von-Willebrand-Faktor Ristocetin Kofaktor-Aktivität
vWS	von-Willebrand-Syndrom

## 8.2 Tabellen

Tab. 43

Tab. Nr.	Inhalt	Seite
Tab. 1	Empfehlungen zur präoperativen laborchemischen Gerinnungsdiagnostik..	6
Tab. 2	Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren.....	10
Tab. 3	Altersabhängige Normwerte der Gerinnungsparameter.....	14
Tab. 4	Häufigkeit klinischer Symptome beim vWS.....	18
Tab. 5	Übersicht zum von-Willebrand-Syndrom.....	20
Tab. 6	Hämophilie-Einteilung.....	21
Tab. 7	Beispiele erworbener plasmatischer Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung.....	22
Tab. 8	Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung.....	26
Tab. 9	Einschlusskriterien.....	34
Tab. 10	Ausschlusskriterien.....	35
Tab. 11	Bestimmte Laborparameter.....	38
Tab. 12	Therapieempfehlungen.....	39
Tab. 13	Thrombozytenuntersuchungen.....	41
Tab. 14	Quickwert und Quick-wirksame Einzelfaktoren.....	42
Tab. 15	aPTT-Wert und aPTT-wirksame Einzelfaktoren.....	42
Tab. 16	Faktor XIII und Fibrinogen.....	43
Tab. 17	Lupusinhibitor-Diagnostik.....	43
Tab. 18	von-Willebrand-Syndrom-Diagnostik.....	44

Tab. 19	Pathologische Diagnosen.....	46
Tab. 20	Verwendete Programme.....	46
Tab. 21	Begriffe der Statistik.....	47
Tab. 22	Vierfeldertafel aPTT-Wert extern und Gerinnungsstörung.....	50
Tab. 23	Vierfeldertafel aPTT-Wert bei uns und Gerinnungsstörung.....	53
Tab. 24	Einzelfaktoren bei verlängerter aPTT-Messzeit.....	56
Tab. 25	Einzelfaktoren bei normaler aPTT-Messzeit.....	57
Tab. 26	Gerinnungsstörungen und aPTT-Wert bei Erstvorstellung.....	59
Tab. 27	Nicht durchgeführte Operationen.....	67
Tab. 28	Vorstellung der Kinder mit perioperativer Blutung.....	68
Tab. 29	Vierfeldertafel Blutung bei Voroperation und Gerinnungsstörung.....	70
Tab. 30	Blutungssymptome und Anamnese bei Kindern mit /ohne Gerinnungsstörung.....	72
Tab. 31	Vierfeldertafel Eigenanamnese und Gerinnungsstörung.....	73
Tab. 32	Vierfeldertafel Familienanamnese und Gerinnungsstörung.....	76
Tab. 33	Vierfeldertafel Anamnese allgemein und Gerinnungsstörung.....	77
Tab. 34	Vierfeldertafel körperliche Untersuchung und Gerinnungsstörung.....	79
Tab. 35	Vorstellungsgründe bei Diagnose vWS oder Grauzone.....	81
Tab. 36	PFA-Epi und PFA-ADP im Vergleich.....	83
Tab. 37	Vergleich der Vorhersagekraft von Gerinnungsstörungen durch verschiedene Parameter.....	86
Tab. 38	Vergleich der Vorhersagekraft von Gerinnungsstörungen durch verschiedene Kombinationen von Parametern.....	87
Tab. 39	Präanalytische Fehler.....	92
Tab. 40	Einflussgrößen auf die aPTT-Messzeit.....	99
Tab. 41	Blutungsrisiko verschiedener operativer Eingriffe.....	112
Tab. 42	Abkürzungen und Akronyme.....	131
Tab. 43	Tabellen.....	132
Tab. 44	Abbildungen.....	134

### 8.3 Abbildungen

Tab. 44

Abb.	Nr.	Inhalt	Seite
Abb.	1	Klassisches Schema der Gerinnungskaskade.....	12
Abb.	2	Bezug von Quick- und aPTT-Wert zu Gerinnungsfaktoren.....	29
Abb.	3	Standardisierter Anamnesefragebogen.....	36 - 37
Abb.	4	Altersverteilung der Patienten.....	48
Abb.	5	Vorstellungsgründe der Patienten.....	49
Abb.	6	Auffällige Laborvoruntersuchungen.....	51
Abb.	7	aPTT-Werte bei Erstvorstellung.....	52
Abb.	8	Kontrolle der pathologischen aPTT-Vorbefunde.....	54
Abb.	9	Anteil erniedrigter Faktoren VIII, IX, XI und XII bei verlängerter aPTT.....	55
Abb.	10	Anteil erniedrigter Faktoren VIII, IX, XI und XII bei normaler aPTT.....	57
Abb.	11	Faktoren II, V, VII und X bei normalem Quick-Wert.....	58
Abb.	12	Anteil Gerinnungsstörungen bei verschiedenen aPTT-Werten.....	60
Abb.	13	Verlängerte aPTT-Messzeit mit/ohne vorhergehende Medikation.....	62
Abb.	14	Vorstellungsgründe bei geplanter Operation.....	65
Abb.	15	Aufschlüsselung der durchgeführten Operationen.....	66
Abb.	16	Vorkommen anamnestischer Auffälligkeiten bei Kindern mit/ohne Gerinnungsstörung.....	71
Abb.	17	Gerinnungsstörungen in der Familie.....	74
Abb.	18	Blutungsneigung in der Familie.....	75
Abb.	19	Diagnose Gerinnungsstörung bei auffälliger Eigenanamnese in verschiedenen Altersgruppen .....	78
Abb.	20	Diagnose Gerinnungsstörung bei unauffälliger Eigenanamnese in verschiedenen Altersgruppen.....	78
Abb.	21	Anteil Gerinnungsstörungen bei Kindern mit/ohne körperliche Auffälligkeiten.....	80
Abb.	22	Diagnosen bei verschiedenen klinischen Symptomen.....	82
Abb.	23	Aufschlüsselung Gerinnungsstörungen.....	84

Abb. 24	Diagnosen ohne Blutungsneigung.....	85
---------	-------------------------------------	----

## **9. Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christoph Bidlingmaier (Pädiatrisches Gerinnungszentrum am Dr. von Haunerschen Kinderspital München) für seine hervorragende Betreuung während der Studie und des Erstellens der Doktorarbeit. Seine fachliche Kompetenz, sein kontinuierlicher Einsatz, seine enorme Hilfsbereitschaft und nicht zuletzt seine Geduld waren für das Gelingen der Dissertation maßgeblich.

Meiner Doktormutter PD Dr. Karin Kurnik, Leiterin des Pädiatrischen Hämophiliezentrums des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München danke ich für die wohlwollende Begleitung und Unterstützung während des Promotionsverfahrens. Den Assistenzärzten der Allgemein- und Gerinnungsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals sowie Schwester Susan Jenkins möchte ich ebenfalls für ihre Unterstützung danken.

Weiterhin danke ich besonders Frau Carola Lehmann, medizinische Dokumentarin am Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Abteilung Biometrie & EDV, unter deren maßgeblicher Mitarbeit die Datenauswertung erfolgte.

Vielen herzlichen Dank meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht und vielfältige Hilfestellung im Verlauf der Arbeit gewährt haben. Ich danke meinem Mann Kristofer Harris für seine unverzichtbare, stetige Unterstützung auch in schwierigen Phasen der Dissertation, sein Verständnis und seine Zuneigung.

## 10. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt:

Bidlingmaier C., **Treutwein J.**, Olivieri M., Kurnik K.

Repeated testing in children with suspected mild bleeding disorders: profits and problems

55. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) (2011), Wiesbaden, Deutschland

Bidlingmaier C., Sax F., **Treutwein J.**, Kurnik K.

The PTT is not enough – Preoperative coagulation screening in children

J Thromb Haemost 2007; 5 Supplement 2: P-S-221 im Rahmen des XXIst ISTH Congress (2007), Genf, Schweiz

# Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand